

**JAIME PAULA PESSOA LINHARES FILHO**

**Prognóstico em longo prazo dos biomarcadores  
de injúria miocárdica e do realce tardio avaliado pela  
ressonância magnética cardíaca após revascularização  
miocárdica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Whady Armindo Hueb

**São Paulo**

**2019**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Linhares Filho, Jaime Paula Pessoa  
Prognóstico em longo prazo dos biomarcadores de  
injúria miocárdica e do realce tardio avaliado pela  
ressonância magnética cardíaca após revascularização  
miocárdica / Jaime Paula Pessoa Linhares Filho. --  
São Paulo, 2019.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.  
Orientador: Whady Armino Hueb.

Descritores: 1.Doença da artéria coronariana  
2.Revascularização miocárdica 3.Troponina  
4.Creatinoquinase-MB 5.Biomarcadores 6.Ressonância  
magnética 7.Prognóstico

USP/FM/DBD-272/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

# DEDICATÓRIA

---

---

A minha família, Jaime, Mary, Rafael e Bruno, sinônimo do mais nobre e puro sentimento de amor, admiração e respeito. Agradeço pelos ensinamentos diários ao longo da vida, não por palavras, mas por exemplo.

A minha esposa, Fernanda, pelo convívio diário, pelo apoio, pela paciência. Parceira e companheira em todas as circunstâncias, por quem tenho o mais imensurável e ilimitado sentimento de amor e admiração.

# AGRADECIMENTOS

---

---

Ao meu orientador, Prof. Dr. Whady Hueb, pela sabedoria, pelas conversas, pelo apoio nos momentos difíceis, pela compreensão e pela solicitude rotineira. Tenho imensa gratidão pelos brilhantes e singulares ensinamentos e pelas experiências compartilhadas ao longo desses anos. Agradeço pelo zelo, pelo empenho, pelo esmero e pela paciência durante todo este processo.

Ao meu amigo, Dr. Eduardo Lima, pela amizade, pela convivência engrandecedora, pelo exemplo e pelos ensinamentos nos âmbitos profissional e pessoal. Tenho enorme gratidão e reconhecimento da importância das orientações em todas as etapas deste período.

Às amigas do Grupo MASS, Myrthes Takiuti, Eliana Lima, Laura Caringe e Marcela Silva, pelo carinho, pela amizade, pelo harmonioso convívio, pela acolhida sincera e afetuosa desde o primeiro dia de pós-graduação.

Aos amigos Dr. Paulo Cury Rezende e Dra. Cibele Garzillo, pelo apoio, pelo conhecimento compartilhado e pela assistência acadêmica.

Ao meu amigo Daniel Valente, pela parceria de longa data, pela compreensão, pela lealdade, pela amizade, pelo respeito, pela confiança e pela longa caminhada juntos.

Ao meu amigo Diogo Azevedo, pelos ensinamentos, pelo apoio, pela amizade e pela parceria acadêmica e profissional ao longo do período de pós-graduação e fora dele.

Aos meus amigos de ambulatório, Eduardo Bello e Felipe Câmara, pelo convívio sereno, pela parceria, pelo respeito, pela ajuda nos obstáculos dessa jornada e pelas discussões nos mais diversos temas. Aos colegas do Grupo MASS, Rafael Rocha, Fernando Ribas, Anderson Dallazen, Gustavo Boros, Maurício Mocha, Matheus Laterza e Guilherme Fernandes, pelo convívio acolhedor, pela compreensão e pelo apoio.

À Unidade de Aterosclerose, em especial Prof. Dr. Carlos Serrano, Simone e Monique, não só pelos ensinamentos, mas pelo respeito, pela confiança, pelo sorriso sincero e pelas oportunidades acadêmicas.

Ao Serviço de Ecocardiografia Cardiopatia Adquirida, pelos ensinamentos adquiridos, pelo coleguismo cordial e pelo estímulo acadêmico e intelectual. Registro minha gratidão por este grupo composto por grandes e competentes médicos e professores.

Aos meus amigos Bruno Jucá e Fábio Lacerda, por serem minha família longe de casa, pelos momentos de alegria e felicidade, pelo refúgio e pela amizade sincera. Aos meus amigos Francisco Mesquita, Rodrigo Brandão, Caio Torres e Daniel Coutinho, pela longa amizade, pelo estímulo intelectual e pela convivência afetuosa.

Aos meus professores da graduação Dr. José Otho Leal Nogueira, Dr. Walter Correia, Dra. Elizabeth Daher, Dr. Augusto Guimarães e Dr. Carlos Roberto, pelo estímulo ao estudo e ao esmero na boa prática médica desde os meus primeiros passos na Medicina.

# NORMATIZAÇÃO ADOTADA

---

---

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# SUMÁRIO

---

---

**Lista de Abreviaturas e Siglas**

**Lista de Tabelas**

**Lista de Figuras**

**Resumo**

**Abstract**

1 INTRODUÇÃO .....	1
2 OBJETIVO .....	8
3 MÉTODOS .....	10
3.1 Revascularização do miocárdio .....	13
3.2 Dosagem de biomarcadores .....	14
3.3 Ressonância magnética cardíaca .....	15
3.4 Seguimentos dos pacientes .....	16
3.5 Desfechos clínicos .....	17
3.6 Análise estatística .....	17
4 RESULTADOS .....	20
4.1 Características demográficas, laboratoriais e angiográficas .....	22
4.2 Desfechos por elevação de CK-MB .....	25
4.3 Desfechos por elevação de Troponina .....	35
4.4 Desfechos por ocorrência de novo realce tardio .....	45
4.5 Comparação entre biomarcadores cardíacos e realce tardio na predição de eventos cardiovasculares.....	55
5 DISCUSSÃO .....	60
5.1 Implicações clínicas .....	68
6 CONCLUSÃO .....	69
7 REFERÊNCIAS .....	71

# LISTAS

---

---

## ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>CEC</b>	Circulação extracorpórea
<b>CK-MB</b>	Creatinofosfoquinase fração MB
<b>CRM</b>	Cirurgia de revascularização miocárdica
<b>DAC</b>	Doença arterial coronariana
<b>ECA</b>	Enzima conversora da angiotensina
<b>FMUSP</b>	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>HDL</b>	<i>High density lipoprotein</i>
<b>HR</b>	<i>Hazard Ratio</i>
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>ICP</b>	Intervenção coronariana percutânea
<b>IQR</b>	<i>Interquartile range</i>
<b>LDL</b>	<i>Low density lipoprotein</i>
<b>MASS</b>	<i>Medicine, Angioplasty or Surgery Study</i>
<b>PCR</b>	Proteína C reativa
<b>RMC</b>	Ressonância magnética cardíaca
<b>ROC</b>	<i>Receiver Operating Characteristic (ROC curve)</i>
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)</i>
<b>SYNTAX</b>	<i>Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Study</i>

## TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características basais da amostra .....	23
<b>Tabela 2</b> - Características basais de acordo com os valores de CK-MB (pico) .....	26
<b>Tabela 3</b> - Análise de risco proporcional de Cox de acordo com os valores de CK-MB (pico) .....	29
<b>Tabela 4</b> - Eventos cardiovasculares de acordo com os valores de CK-MB (pico) .....	30
<b>Tabela 5</b> - Características basais de acordo com os valores de Troponina (pico) .....	36
<b>Tabela 6</b> - Análise de risco proporcional de Cox de acordo com os valores de Troponina (pico) .....	39
<b>Tabela 7</b> - Eventos cardiovasculares de acordo com os valores de Troponina (pico) .....	40
<b>Tabela 8</b> - Características basais de acordo com a ocorrência de novo realce tardio .....	46
<b>Tabela 9</b> - Análise de risco proporcional de Cox de acordo com a ocorrência de novo realce tardio .....	49
<b>Tabela 10</b> - Eventos cardiovasculares de acordo com a ocorrência de novo realce tardio .....	50
<b>Tabela 11</b> - Análise multivariada de risco proporcional de Cox para eventos cardiovasculares .....	57
<b>Tabela 12</b> - Análise multivariada de risco proporcional de Cox para mortalidade .....	58

<b>Tabela 13</b> - Análise da interação entre as variáveis e a estratégia terapêutica na ocorrência de desfechos clínicos .....	59
---	----

## FIGURAS

<b>Figura 1 -</b>	Gráfico de fluxo da seleção de pacientes .....	21
<b>Figura 2 -</b>	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de eventos cardiovasculares, de acordo com os valores de CK-MB (pico) .....	28
<b>Figura 3 -</b>	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de infarto não-fatal, de acordo com os valores de CK-MB (pico) .....	31
<b>Figura 4 -</b>	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de morte, de acordo com os valores de CK-MB (pico) .....	32
<b>Figura 5 -</b>	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de revascularização adicional, de acordo com os valores de CK-MB (pico) .....	33
<b>Figura 6 -</b>	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de internação hospitalar de causa cardiovascular, de acordo com os valores de CK-MB (pico) .....	34
<b>Figura 7 -</b>	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de eventos cardiovasculares, de acordo com os valores de Troponina (pico) .....	38
<b>Figura 8 -</b>	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de morte, de acordo com os valores de Troponina (pico) .....	41
<b>Figura 9 -</b>	Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de infarto não-fatal, de acordo com os valores de Troponina (pico) .....	42

<b>Figura 10</b> - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de revascularização adicional, de acordo com os valores de Troponina (pico) .....	43
<b>Figura 11</b> - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de internação hospitalar de causa cardiovascular, de acordo com os valores de Troponina (pico) .....	44
<b>Figura 12</b> - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de eventos cardiovasculares, de acordo com a ocorrência de novo realce tardio .....	48
<b>Figura 13</b> - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de morte, de acordo com a ocorrência de novo realce tardio .....	51
<b>Figura 14</b> - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de infarto não-fatal, de acordo com a ocorrência de novo realce tardio .....	52
<b>Figura 15</b> - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de revascularização adicional, de acordo com a ocorrência de novo realce tardio .....	53
<b>Figura 16</b> - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de internação hospitalar de causa cardiovascular, de acordo com a ocorrência de novo realce tardio .....	54
<b>Figura 17</b> - Curvas ROC para ocorrência de desfecho primário .....	55
<b>Figura 18</b> - Curvas ROC para ocorrência de mortalidade .....	56

# RESUMO

---

---

Linhares Filho JPP. *Prognóstico em longo prazo dos biomarcadores de injúria miocárdica e do realce tardio avaliado pela ressonância magnética cardíaca após revascularização miocárdica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

**Introdução:** Durante o seguimento de pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estável, é frequente a indicação de revascularização miocárdica, seja cirúrgica ou percutânea. Após esses procedimentos, a liberação de biomarcadores cardíacos (troponina e fração MB da creatinofosfoquinase – CK-MB), os quais estão associados a injúria miocárdica, é bastante comum. No entanto, o valor prognóstico desta liberação ainda não está bem estabelecido. Neste contexto, a ressonância magnética cardíaca (RMC) pode acrescentar informações tanto de complementação diagnóstica, como de melhor predição prognóstica. Adicionalmente, há poucos estudos avaliando biomarcadores cardíacos e novo realce tardio em um seguimento em longo prazo. **Objetivo:** avaliar o valor prognóstico em longo prazo da liberação de biomarcadores cardíacos e do novo realce tardio na RMC após procedimentos eletivos de revascularização miocárdica. **Métodos:** No período de maio de 2012 a março de 2014, foram incluídos 202 pacientes com DAC multiarterial e função ventricular preservada submetidos a revascularização miocárdica eletiva (percutânea ou cirúrgica). A coleta dos biomarcadores cardíacos em tempos pré-especificados e a RMC foram realizadas antes e após os procedimentos em todos os pacientes. O desfecho primário composto foi ocorrência de morte, infarto do miocárdio não fatal, revascularização adicional ou internação por causa cardiovascular (angina instável ou insuficiência cardíaca). As taxas de eventos foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier, e as diferenças entre os grupos utilizando-se o teste do log-rank. Além disso, foi realizada uma análise multivariada para identificação de preditores independentes do desfecho primário e da mortalidade. O software SPSS versão 21 para Macintosh foi utilizado, e os testes foram realizados considerando nível de significância de 5%. **Resultados:** Em um seguimento mediano de 5 anos (4,8 – 5,8 anos), 136 (67,3%) pacientes foram submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica (CRM) e 66 (32,7%) à intervenção coronária percutânea (ICP). Durante o seguimento, foi documentada a ocorrência do desfecho primário em 29 (14,3%) pacientes, dos quais 16 (11,1%) e 13 (22,4%) ocorreram nos grupos com CK-MB (pico)  $\leq 26,35\text{ng/ml}$  e  $> 26,35\text{ng/ml}$ , respectivamente ( $p = 0,04$ ). Pacientes que apresentaram um pico de troponina  $\leq 5,67\text{ng/ml}$  e  $> 5,67\text{ng/ml}$  apresentaram 18 (11,6%) e 11 (23,4%) ocorrências do desfecho primário, respectivamente ( $p = 0,04$ ). Em relação aos achados da RMC, 20 eventos (12,0%) ocorreram no grupo sem novo realce tardio e 9 (25,2%) nos pacientes com novo realce tardio ( $p = 0,045$ ). Diferentemente da estratificação utilizando os marcadores

de injúria miocárdica, a ocorrência de novo realce tardio associou-se a aumento da incidência de mortalidade ( $p = 0,02$ ). Adicionalmente, após análise multivariada, a ocorrência de novo realce tardio mostrou-se como único preditor independente de eventos cardiovasculares e mortalidade.

**Conclusão:** Nesta amostra, a elevação de biomarcadores cardíacos de injúria miocárdica após procedimentos eletivos de revascularização está associada ao aumento de risco de eventos cardiovasculares. Além disso, a ocorrência de novo realce tardio mostrou-se um preditor independente de eventos cardiovasculares e mortalidade.

**Descritores:** doença da artéria coronária; revascularização miocárdica; troponina; creatinoquinase-MB; biomarcadores; ressonância magnética; prognóstico.

# ABSTRACT

---

---

Linhares Filho JPP. *Long-term prognostic value of myocardial injury biomarkers and late gadolinium enhancement after revascularization procedures. MASS-V follow-on* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

**Introduction:** In stable coronary artery disease (CAD), cardiac biomarkers (troponin and CK-MB) release is quite common after revascularization procedures, even in absence of myocardial infarction (MI) confirmation by traditional methods (electrocardiogram and echocardiogram). In this context, late gadolinium enhancement cardiac resonance (LGE-CMR) may add useful information on periprocedural MI diagnosis and long-term prognosis.

**Objective:** This study sought to evaluate long-term prognostic value of cardiac biomarkers elevation and new LGE after uncomplicated myocardial revascularization procedures.

**Methods:** From 2012 to 2014, 202 patients with stable multivessel CAD and preserved ventricular function who underwent elective myocardial revascularization (percutaneous or surgical) were included. Cardiac biomarkers measurement and LGE-CMR were performed before and after procedures. Primary endpoint was composed of overall death, MI, additional revascularization, or hospitalization due to cardiac cause. Kaplan-Meier and Cox proportional hazards regression were used to assess association between biomarkers elevation, new LGE and outcomes. Multivariate analysis was performed to identify independent prognostic predictors. **Results:** In a five-year follow-up (4.8 – 5.8 years), 136(67.3%) patients underwent CABG and 66(32.7%) PCI. Primary endpoint was observed in 29(14.3%) patients, of whom 16(11.1%) had CK-MB(peak)  $\leq 26.35$ ng/ml and 13(22.4%) had CK-MB(peak)  $> 26.35$ ng/ml ( $p=0.04$ ). In patients with troponin(peak)  $\leq 5,67$ ng/ml and  $> 5,67$ ng/ml, 18(11.6%) and 11(23.4%) reached primary endpoint, respectively ( $p=0.04$ ). Regarding CMR findings, 36(17.8%) patients had new LGE. Twenty (12.0%) cardiovascular events occurred in patients with no new LGE and 9(25.2%) in patients with new LGE ( $p=0.045$ ). New LGE was also associated to increased incidence of mortality, with 4(2.4%) and 4(11.1%) deaths in subjects without and with new LGE ( $p=0.02$ ). Additionally, new LGE was the only independent predictor of primary endpoint and mortality ( $p=0.03$  and  $p=0.02$ , respectively).

**Conclusion:** Cardiac biomarkers elevation was associated to increased risk of primary endpoint. In addition, new LGE was an independent predictor of cardiovascular events and mortality.

**Descriptors:** Coronary artery disease; myocardial revascularization; troponin; creatine kinase-MB; biomarkers; magnetic resonance imaging; prognosis.

# 1 INTRODUÇÃO

---

---

## 1 INTRODUÇÃO

No manejo e no seguimento de pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estável, em determinados subgrupos, é comum a indicação de procedimentos de revascularização miocárdica, seja cirúrgica ou percutânea, visando à melhora prognóstica ou ao alívio dos sintomas. Entretanto, a ocorrência de injúria miocárdica é considerada um evento frequente após um procedimento. Adicionalmente, seu diagnóstico habitualmente encontra obstáculos por falta de instrumentos acurados capazes de confirmá-lo.

Com o advento de *kits* modernos de alta sensibilidade para detecção de marcadores de necrose miocárdica (principalmente da troponina), mesmo após procedimentos sem complicações, permitiu-se identificar ocorrência bastante elevada do aumento da liberação desses marcadores <sup>(1)</sup>. Todavia, existem controvérsias a respeito da real implicação prognóstica da elevação pós-procedimento da fração MB da creatinofosfoquinase (CK-MB) e da troponina, na ausência de outros indicadores diagnósticos.

Em um estudo retrospectivo e unicêntrico <sup>(2)</sup>, com seguimento de três anos com 7.385 pacientes submetidos à revascularização do miocárdio (cirúrgica e percutânea), foi mostrado que um pico de CK-MB acima de dez vezes o valor de referência associou-se a um aumento da mortalidade em seguimento de três anos. Este considerável aumento do biomarcador possivelmente identifica pacientes com maior área de injúria miocárdica,

implicando em pior prognóstico no seguimento. Todavia, esses autores foram incapazes de selecionar a máxima liberação dos biomarcadores, dificultando assim avaliar a real importância dessa ocorrência.

Por outro lado, em um estudo <sup>(3)</sup> incluindo 5.850 pacientes submetidos à revascularização percutânea (excluindo os procedimentos sem sucesso), os autores observaram que não havia correlação entre liberação de CK-MB e mortalidade em um seguimento de trezentos dias, mesmo em níveis de corte acima de oito vezes o valor de referência. A leitura desses dados conflitantes permite interpretar que a relação da elevação de biomarcador com a mortalidade pode ter sido modulada pela exclusão de pacientes que apresentaram complicação no procedimento, havendo, assim, seleção de uma população com menor potencial de gravidade.

No que concerne a liberação da troponina nesse mesmo cenário, os resultados não parecem diferentes. De fato, o aumento dos níveis de troponina após revascularização percutânea tem se associado a baixo valor preditivo de eventos. Em dois estudos recentes <sup>(4, 5)</sup>, o aumento da liberação desse biomarcador após o procedimento não ofereceu informações confiáveis sobre o prognóstico. Salienta-se também, por outro lado, que um valor basal elevado de troponina antes do exame mostrou-se fator de risco independente para mortalidade em seguimento de longo prazo.

Neste contexto, dados divulgados em uma recente meta-análise composta de sete estudos <sup>(6)</sup> mostrou que a liberação de troponina, após revascularização cirúrgica, relacionou-se a aumento de mortalidade em trinta dias, mas apenas em valores maiores que quarenta vezes o valor de

referência <sup>(6)</sup>. Esses estudos conflitam com os valores preconizados pelas diretrizes atuais <sup>(7)</sup> que definem o valor de troponina acima de dez vezes o percentil 99 como critério para o diagnóstico de infarto periprocedimento após cirurgia de revascularização miocárdica.

Diversos mecanismos estão envolvidos na elevação dos biomarcadores após procedimentos intervencionistas. Geralmente, esse aumento está relacionado a fatores como injúria de reperfusão, má proteção miocárdica, trauma cirúrgico, manipulação de vasos intramiocárdicos, ocorrência de oclusão transitória do vaso manipulado, comprometimento de pequenos vasos adjacentes e embolização distal <sup>(8-10)</sup>.

Assim temos que, embora possua bases fisiopatológicas para sua ocorrência, o valor prognóstico do aumento de CK-MB e troponina após procedimentos intervencionistas ainda tem sido alvo de debate. Além disso, considerando a frequente liberação de biomarcadores após revascularização percutânea ou cirúrgica, questionou-se se essas alterações bioquímicas teriam relação com dano estrutural no músculo cardíaco, já que, muitas vezes, não há evidência de sintomas ou alterações em outros exames complementares no seguimento dos pacientes. Em vista disso, pesquisou-se a correlação entre biomarcadores e presença documentada de dano miocárdico através de ferramentas diagnósticas com maior capacidade de identificação de áreas de fibrose (ressonância magnética, por exemplo), na tentativa de melhor compreensão da liberação de biomarcadores de necrose após procedimentos de revascularização.

A avaliação de fibrose miocárdica pela ressonância magnética cardíaca tem sido extensamente estudada na última década. A cicatriz no músculo cardíaco é detectada pela técnica conhecida como realce tardio que, através do processamento de imagens após cerca de dez minutos da administração de contraste (gadolínio), identifica áreas constituídas por material extracelular predominante. Este fato ocorre pela incapacidade de penetração do gadolínio nas células com membrana celular intacta, contrastando o meio extracelular <sup>(11)</sup>.

Através desta técnica, o uso da ressonância magnética cardíaca para detecção e avaliação do infarto do miocárdio, tanto no cenário agudo quanto crônico, foi validado em um estudo multicêntrico <sup>(12)</sup>, evidenciando excelente sensibilidade (99% nos quadros agudos e 97% nos crônicos) e boa correlação espacial (ao se comparar a artéria culpada e a área infartada, localizou-se corretamente o infarto em 97-100% dos casos). Estudos de anatomia patológica também corroboram que o realce tardio apresenta boa acurácia na identificação de áreas de necrose miocárdica secundária a infarto agudo, havendo significativa correlação espacial entre a peça anatômica e os achados da ressonância magnética cardíaca, independente da cronicidade do infarto <sup>(13)</sup>.

Especificamente no cenário periprocedimento, no entanto, a relação entre a magnitude da liberação dos biomarcadores de injúria miocárdica e a ocorrência de realce tardio parece não corresponder aos níveis preconizados pelas atuais diretrizes <sup>(7)</sup>. Em estudo realizado em nosso meio incluindo pacientes portadores de DAC estável após procedimentos cirúrgico

e percutâneo, os autores <sup>(13)</sup> observaram que um significativo número de pacientes apresentou elevação importante de biomarcadores cardíacos sem resultar em realce tardio concomitante documentado por ressonância magnética. Essa condição permitiu aventar a hipótese da baixa acurácia desses marcadores, especialmente a troponina, na detecção de infarto relacionado aos procedimentos intervencionistas.

Ainda que a ocorrência do realce tardio implique na presença de fibrose miocárdica, seu papel prognóstico em longo prazo após procedimentos intervencionistas também não está bem estabelecido. Estudo prospectivo <sup>(14)</sup> incluindo 152 pacientes submetidos a revascularização miocárdica (cirúrgica ou percutânea), em seguimento de 2,9 anos, correlacionou a presença de novo realce tardio com a ocorrência de desfecho composto por morte, infarto, angina instável e hospitalização por insuficiência cardíaca ou arritmia ventricular. Por outro lado, esse estudo apresentou algumas limitações, como seguimento curto e amostra pequena constituída também de pacientes com síndrome coronariana aguda.

Há que se observar a escassez na literatura médica de estudos em seguimento de longo prazo incluindo pacientes portadores de DAC estável com avaliação concomitante de biomarcadores cardíacos e realce tardio em ressonância magnética, antes e após procedimentos de revascularização, e sua correlação com desfechos clínicos.

Dessa forma, nos pacientes portadores de doença coronariana estável submetidos a procedimentos de revascularização e que cursam com elevação de biomarcadores de injúria miocárdica e/ou aparecimento de novo

realce tardio após procedimentos, faltam critérios sobre qual o melhor método de estratificação de risco e predição prognóstica no seguimento de longo prazo.

## **2 OBJETIVO**

---

---

## **2 OBJETIVO**

Avaliar a relação dos desfechos cardiovasculares em longo prazo com a elevação dos biomarcadores de injúria miocárdica e a presença de novo realce tardio na ressonância magnética cardíaca, após procedimentos de revascularização percutânea e cirúrgica realizados em pacientes com DAC estável.

## **3 MÉTODOS**

---

---

### 3 MÉTODOS

O presente estudo é uma análise ancilar pré-especificada do estudo *Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS) V*, um estudo prospectivo, observacional e unicêntrico. Nesta análise, foram selecionados para inclusão pacientes ambulatoriais do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), referenciados para a realização de cineangiocoronariografia eletiva, no período de março de 2012 a março de 2014, com o diagnóstico de isquemia miocárdica documentada por angina estável classe II ou III segundo a *Canadian Cardiovascular Society* ou por meio de métodos não invasivos. Utilizaram-se os seguintes critérios de inclusão dos pacientes: portadores de DAC com estenoses proximais de vasos epicárdicos superior a 70%, função ventricular preservada e indicação formal para cirurgia de revascularização miocárdica ou intervenção coronariana percutânea. Foi considerada preservada a fração de ejeção do ventrículo esquerdo superior a 55% documentada por ecocardiograma e/ou ressonância magnética cardíaca. Esses pacientes eram avaliados por equipe composta de cardiologista clínico, cardiologista intervencionista e cirurgião cardiovascular. As indicações terapêuticas foram feitas em comum acordo entre as equipes.

Foram considerados critérios de não inclusão: necessidade de revascularização de urgência, infarto agudo do miocárdio nos últimos 6 meses, revascularização miocárdica cirúrgica ou percutânea prévias,

contraindicação para o uso dos inibidores da glicoproteína IIb/IIIa, lesão valvar moderada ou grave, doença renal crônica (creatinina igual ou superior a 2,0 mg/dl), doença reumatológica em atividade, sepse suspeita ou manifesta, embolia pulmonar ou trombose venosa profunda recente (nos últimos 6 meses) e neoplasia maligna em tratamento.

Os pacientes que apresentavam contraindicações para a realização da ressonância magnética cardíaca devido a claustrofobia ou presença de qualquer dispositivo metálico que impedisse a realização do exame, assim como os que se recusaram à realização do procedimento de intervenção também não foram incluídos no presente estudo.

Todos os pacientes que foram considerados apropriados para o estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido elaborado pela unidade de pesquisa MASS.

O estudo Elevação Dos Marcadores De Necrose Miocárdica Após Revascularização Cirúrgica e Percutânea em Ausência de Infarto do Miocárdio Manifesto (MASS V) foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração sob o N°3736/11/154 e pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP (CAPPesq) sob o N°8595/2012 e financiado pela Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) sob o N° 2011/20876-2. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com a declaração de Helsinque.

### 3.1 Revascularização do miocárdio

A intervenção coronariana percutânea (ICP) foi realizada de acordo com um protocolo padronizado, que incluiu a administração de aspirina e clopidogrel antes do procedimento. O cardiologista intervencionista foi encorajado a tratar todas as artérias que provavelmente contribuíam para isquemia e/ou apresentavam lesões com estenose acima de 70%, sendo utilizados stents convencionais. A dilatação de um vaso estenótico foi considerada bem sucedida se a estenose residual do diâmetro do lúmen fosse <50%. Pacientes tratados com stents coronarianos foram mantidos em regime antiplaquetário duplo por pelo menos 1 mês, seguido de uso de aspirina por tempo indefinido.

Para os pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), o cirurgião cardíaco foi incentivado a intervir em todas as artérias estenóticas possíveis, na tentativa de realizar a revascularização anatômica completa. O uso de artérias torácicas internas foi fortemente recomendado para todos os casos. Cirurgiões com experiência comprovada em cirurgia com e sem circulação extracorpórea (CEC) realizaram os procedimentos, de acordo com as melhores práticas atuais. Cardioplegia cristalóide fria foi utilizada para proteção miocárdica, e o estabilizador Octopus (Medtronic, Inc, Minneapolis, Minnesota) foi usado para CRM sem CEC. Foi realizada técnica anestésica padronizada em todos os pacientes do estudo.

### 3.2 Dosagem de Biomarcadores

A coleta de amostras de sangue de cada paciente para a aferição de troponina I e CK-MB massa foram realizadas imediatamente antes do procedimento e após 6, 12, 24, 36, 48 e 72 horas do procedimento, totalizando sete coletas. Todas as amostras foram centrifugadas a 3000 rpm durante 20 minutos e foram analisadas em até 2 horas após a coleta. O imunoenensaio utilizado para dosagem de troponina I foi ADVIA Centaur®, Siemens® Health CareDiagnostics, Tarrytown, NY, cujo valor limite inferior de detecção da troponina I é de 0,006 ng/mL. O valor do percentil 99 é 0,04 ng/mL e a percentagem do coeficiente de variação é de 10% a 0,03 ng/mL.

Em relação ao biomarcador CK-MB massa, o limite de detecção do imunoenensaio utilizado (AcuteCare® CK-MB assay Siemens®) foi de 0,18 ng/mL e o valor do percentil 99 varia de acordo com o sexo, sendo 3,8 ng/mL para o sexo feminino e 4,4 ng/mL para o sexo masculino. A percentagem do coeficiente de variação para CK-MB especificado pelo fabricante são 3,91% em 3,55 ng/mL e 3,61% em 80 ng/mL.

Para definição do ponto de corte dos biomarcadores cardíacos com melhor acurácia na predição prognóstica, foram considerados os valores de pico de elevação de CK-MB e troponina após os procedimentos de revascularização e, posteriormente, realizada uma análise por meio de curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), sendo quantificadas as áreas sob as curvas. Por fim, os pontos de corte com maior acurácia na predição do

desfecho primário foram utilizados nas análises estatísticas para comparação entre as amostras.

### **3.3 Ressonância magnética cardíaca**

Todos os pacientes foram submetidos a ressonância magnética cardíaca (RMC) com a técnica de realce tardio por gadolínio antes e após as intervenções cirúrgica ou percutânea, durante a internação hospitalar. Foi utilizado um scanner de ressonância magnética de 1,5 Tesla (Philips Achieva®) com imagens adquiridas em dois eixos longos (2 e 4 câmaras) e entre oito a dez eixos curtos do ventrículo esquerdo. O agente de contraste à base de gadolínio (Gadoteratemeglumine Gd-DOTA®, Guerbet SA®, France) foi depois injetado por via intravenosa (0,1 mmol por kg de peso corporal), e as imagens contrastadas adquiridas após intervalo de 5 a 10 minutos nos mesmos planos anteriores. O tamanho típico de voxel foi de 1,6x2,1x8 mm, com matriz de reconstrução de 528 e tamanho de voxel reconstruído de 0,6 mm. O método de obtenção e análise da RMC é padronizado em nosso serviço e reproduzido de acordo com técnicas convencionais. As imagens foram analisadas por dois observadores experientes, com a adição de um terceiro quando o consenso não era obtido inicialmente, sem o conhecimento de dados bioquímicos e cirúrgicos. As novas áreas de realce tardio pelo gadolínio foram definidas como uma intensidade de imagem maior que dois desvios-padrão acima da média das intensidades em uma região remota do miocárdio na mesma imagem e quantificadas com o

programa de planimetria assistida por computador CMR42 (Circle Cardiovascular Image - Calgary - Canadá).

### **3.4 Seguimento dos pacientes**

Os pacientes foram seguidos ambulatorialmente por meio de consultas periódicas. Inicialmente, um mês após o procedimento, a cada seis meses no primeiro ano e, posteriormente, a cada ano. Além dos componentes isolados do desfecho primário, eram avaliados capacidade funcional e sintomas. Na impossibilidade de comparecer à consulta médica e no caso de óbito, realizou-se contato telefônico direto com o paciente ou com seus familiares.

Tratamento medicamentoso otimizado, composto por aspirina, betabloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, nitratos ou uma combinação desses medicamentos, foi utilizado em todos os pacientes do estudo. Também foram prescritas estatinas de alta potência, juntamente com uma dieta baixa em gorduras. Além disso, os níveis de pressão arterial, lipídios e glicose foram tratados conforme recomendado pelas diretrizes atuais. Os medicamentos foram fornecidos gratuitamente pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP.

### **3.5 Desfechos clínicos**

O desfecho primário considerado consistiu na composição dos seguintes eventos: mortalidade geral, infarto do miocárdio, necessidade de revascularização adicional e internações hospitalares de etiologia cardiovascular (angina instável ou insuficiência cardíaca).

Os desfechos secundários consistiram na avaliação isolada de cada componente do desfecho primário.

O infarto agudo do miocárdio durante o seguimento foi definido como elevação de troponina acima do percentil 99, associada à evidência de isquemia (clínica ou eletrocardiográfica). As internações hospitalares foram consideradas se decorrentes de angina instável (piora do padrão da angina por aumento de frequência, intensidade ou duração) ou insuficiência cardíaca (quadro de dispneia aos esforços associada a ortopnéia, dispneia paroxística noturna ou edema de membros inferiores).

### **3.6 Análise Estatística**

A avaliação da distribuição das variáveis contínuas foi realizada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis quantitativas foram expressas como médias e desvios padrões, quando normais,

ou medianas e intervalos interquartis, quando o teste de normalidade foi rejeitado. As variáveis qualitativas foram expressas como frequências absolutas e relativas.

As variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas usando o teste t de Student, e aquelas com distribuição não normal foram comparadas usando o Wilcoxon rank-sum test. A avaliação da homogeneidade entre as proporções foi realizada utilizando-se o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher.

As taxas de eventos foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier, e as diferenças entre os grupos utilizando-se o teste do log-rank.

Análises univariadas de risco proporcional de Cox foram utilizadas para estabelecer o risco do novo realce tardio e da elevação de CK-MB ou troponina na ocorrência do desfecho primário.

Além disso, foi realizada uma análise multivariada para identificação de preditores independentes do desfecho primário e da mortalidade no seguimento. Nessa análise, variáveis associadas ao desfecho primário ou à mortalidade com significância estatística marginal ( $p < 0,20$ ) em análise univariada foram incluídas no modelo. Foi utilizado o método *backward stepwise* com critério de remoção de  $p < 0,05$  para permanência no modelo final.

Foi realizada uma análise de interação para estimar os efeitos das estratégias de revascularização de acordo com a elevação de biomarcadores ou a ocorrência de novo realce. A significância estatística em

cada desfecho (primário e secundários) foi avaliada usando a população total e um termo de interação multiplicativa.

Na análise estatística, foi utilizado o *software* SPSS versão 21 para Macintosh, e os testes foram realizados considerando nível de significância de 5%.

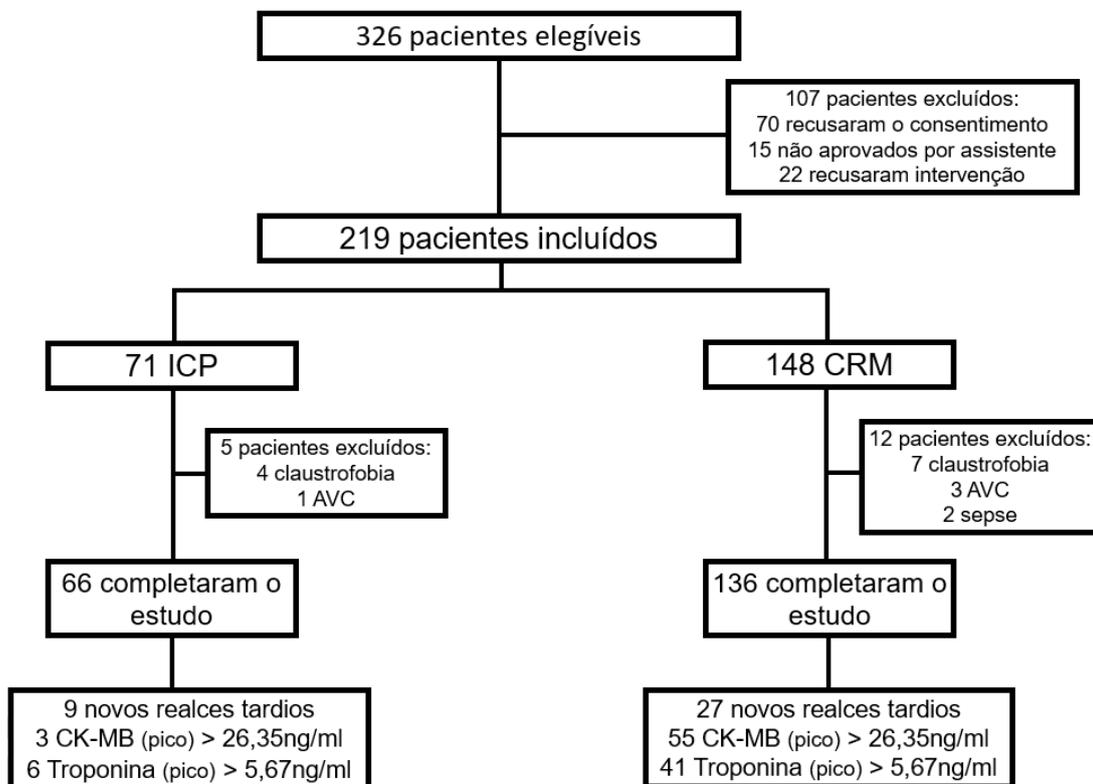
## **4 RESULTADOS**

---

---

## 4 RESULTADOS

Entre maio de 2012 e março de 2014, foram selecionados 326 pacientes com indicação de revascularização miocárdica no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP. Desta amostra, foram incluídos 202 indivíduos para o presente estudo, dos quais 136 (67,3%) foram submetidos a CRM e 66 (32,7%) a ICP. O motivo da não inclusão mais frequente foi a recusa de assinatura do termo de consentimento (Figura 1).



ICP, Intervenção coronária percutânea; CRM, Cirurgia de revascularização miocárdica; AVC, acidente vascular cerebral; CK-MB, Creatinofosfoquinase fração MB.

**Figura 1** - Gráfico de fluxo da seleção de pacientes

#### **4.1 Características demográficas, laboratoriais e angiográficas**

A amostra foi constituída por 135 (66,8%) pacientes do sexo masculino e apresentava uma idade média de 62,1 anos. Na admissão, 171 (84,6%) indivíduos apresentavam hipertensão arterial sistêmica, 90 (44,5%) estavam em tratamento para diabetes mellitus, 58 (28,7%) eram tabagistas ou ex-tabagistas e 65 (32,2%) apresentavam relato de infarto prévio (Tabela 1).

**Tabela 1 - Características basais da amostra**

<b>Características basais (n=202)</b>	
Idade (anos)	62,1 ± 9,2
Sexo masculino (%)	135 (66,8)
Hipertensão (%)	171 (84,6)
Diabetes (%)	90 (44,5)
Tabagismo (%)	58 (28,7)
Infarto prévio (%)	65 (32,2)
Creatinina (média mg/dl)	1,05 ± 0,27
LDL (média mg/dl)	100,6 ± 36,2
Fração de ejeção (média %)	66 ± 11
Medicações em uso	
Ácido acetilsalicílico	202 (100)
Clopidogrel	25 (12,4)
Estatina	194 (96)
Outro hipolipemiante	21 (10,4)
Inibidor da ECA	99 (49)
Bloqueador do receptor de angiotensina	58 (28,7)
Betabloqueador	182 (90,1)
Bloqueador do canal de cálcio	68 (33,7)
Nitrito	49 (24,3)
Troponina basal (média ng/ml)	0,037 ± 0,204
CK-MB basal (média ng/ml)	1,34 ± 1,22
DAC triarterial (%)	135 (66,8)
Lesão em artéria descendente anterior (%)	181 (89,6)
SYNTAX Score (média)	21 ± 9
Tratamento cirúrgico (%)	136 (67,3)

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem) ou média ± desvio padrão. LDL, *low density lipoprotein*; ECA, enzima conversora da angiotensina; CK-MB, Creatinofosfoquinase fração MB; DAC, doença arterial coronariana; SYNTAX, *Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Study*.

Não foi observada alteração significativa da função renal (valor médio de creatinina de 1,05 mg/dl). Em relação ao perfil lipídico, os valores médios de LDL eram de 100,6 mg/dl.

Concernente aos valores de biomarcadores cardíacos prévios às intervenções, não havia elevação basal de CK-MB (valor médio de 1,34 ng/ml) ou troponina (valor médio de 0,037 ng/ml).

A maioria dos pacientes (66,8%) apresentava DAC triarterial, sendo o acometimento da artéria descendente anterior presente em 181 (89,6%) casos. O valor médio do SYNTAX Score foi de 21, sendo 23 e 17 nos grupos cirúrgico e percutâneo, respectivamente.

A amostra era constituída de pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada (valor médio de 66%). A isquemia miocárdica foi documentada objetivamente por meio de métodos não invasivos em 173 (79%) pacientes.

Em relação à revascularização cirúrgica, o procedimento foi realizado com CEC em 69 pacientes e sem CEC em 67 pacientes. Foram realizadas 544 anastomoses (média de 3,4 por paciente). Na revascularização percutânea, foram realizadas 211 angioplastias com stent (média de 3,1 por paciente). Não houve morte, infarto, necessidade de nova revascularização ou complicações maiores relacionadas aos procedimentos em quaisquer dos grupos de intervenção.

Após os procedimentos de revascularização, os pacientes foram acompanhados ambulatorialmente por um tempo mediano de seguimento de 5,0 anos (IQR 4,8 – 5,8).

#### 4.2 Desfechos por elevação de CK-MB

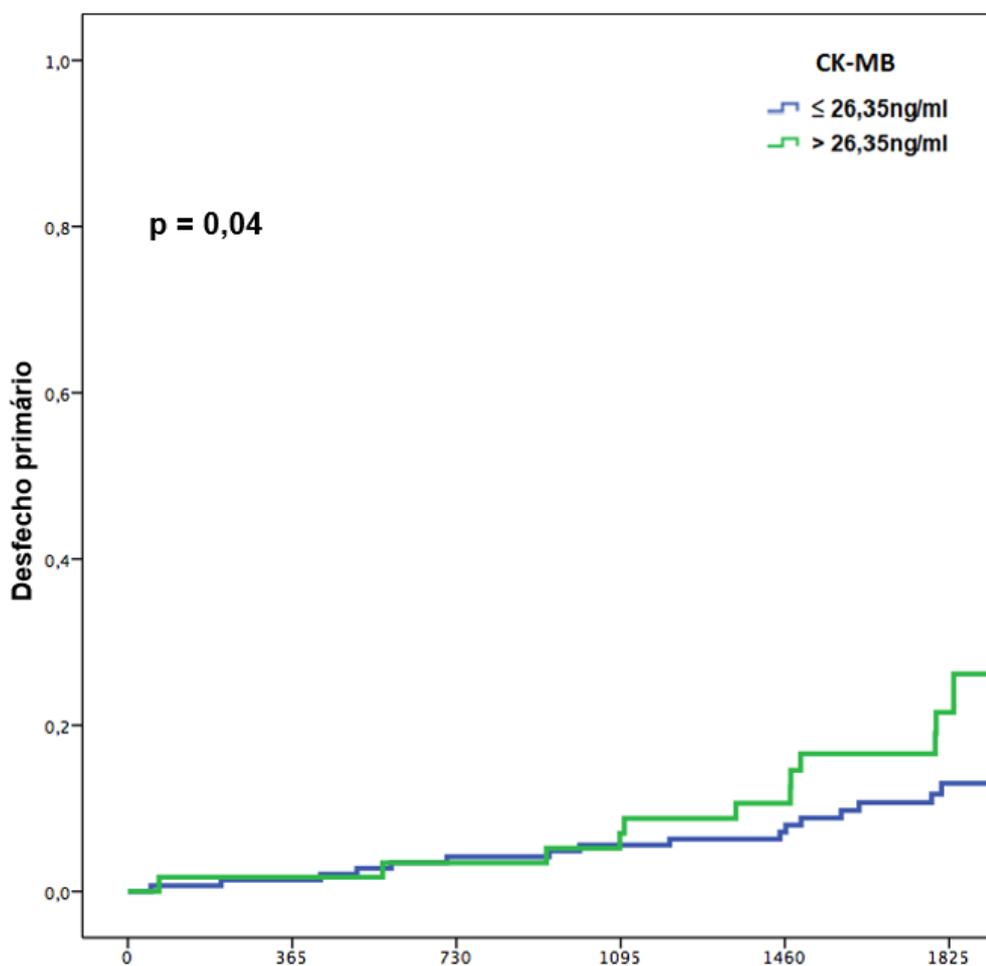
Em relação ao pico de elevação do biomarcador CK-MB, o ponto de corte com melhor acurácia na predição de eventos cardiovasculares foi de 26,35ng/ml. Cinquenta e oito pacientes (28,7%) apresentaram níveis de CK-MB acima deste valor, sendo 3 (4,5%) e 55 (40,4%) indivíduos dos grupos percutâneo e cirúrgico, respectivamente. As características das populações divididas de acordo com valores de CK-MB (pico)  $\leq$  26,35 ng/ml e  $>$  26,35 ng/ml eram semelhantes, exceto por maior proporção de pacientes triarteriais, com valores mais elevados de SYNTAX Score e submetidos a tratamento cirúrgico no grupo CK-MB (pico)  $>$  26,35 ng/ml. Por outro lado, observou-se maior prevalência de infarto prévio no grupo CK-MB (pico)  $\leq$  26,35 ng/ml (Tabela 2).

**Tabela 2 -** Caracterização da população de acordo com os valores de CK-MB (pico)

Características basais (n=202)	CK-MB (pico) ≤ 26,35ng/ml (n=144)	CK-MB (pico) > 26,35ng/ml (n=58)	p
Idade (anos)	62,2 ± 9,2	62,1 ± 9,3	0,97
Sexo masculino (%)	92 (63,8)	43 (74,1)	0,16
Hipertensão (%)	118 (81,4)	53 (91,3)	0,09
Diabetes (%)	62 (43,0)	28 (48,2)	0,49
Tabagismo (%)	40 (27,7)	18 (31,0)	0,88
Infarto prévio (%)	55 (38,1)	10 (17,2)	0,004
Creatinina (média mg/dl)	1,03 ± 0,26	1,09 ± 0,28	0,16
LDL (média mg/dl)	98,1 ± 34,3	106,6 ± 40,2	0,13
Fração de ejeção (média %)	67 ± 10	64 ± 12	0,15
Troponina basal (média ng/ml)	0,026 ± 0,065	0,067 ± 0,369	0,19
CK-MB basal (média ng/ml)	1,32 ± 1,12	1,39 ± 1,43	0,69
DAC triarterial (%)	90 (62,5)	45 (77,5)	0,04
Lesão em artéria descendente anterior (%)	130 (90,2)	51 (87,9)	0,62
SYNTAX Score (média)	20 ± 8	24 ± 11	0,02
Tratamento cirúrgico (%)	81 (56,2)	55 (94,8)	< 0,001

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem) ou média ± desvio padrão. LDL, *low density lipoprotein*; CK-MB, Creatinofosfoquinase fração MB; DAC, doença arterial coronariana; SYNTAX, *Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Study*.

Durante o seguimento, foi documentada a ocorrência do desfecho primário em 29 (14,3%) pacientes, dos quais 16 (11,1%) e 13 (22,4%) ocorreram nos grupos com CK-MB (pico)  $\leq 26,35$  ng/ml e  $> 26,35$  ng/ml, respectivamente ( $p$  log-rank = 0,04) (Figura 2). A análise de risco proporcional de Cox evidenciou um risco aumentado do desfecho primário em pacientes com CK-MB (pico)  $> 26,35$  ng/ml (HR: 2,08; IC 95% 1,00 – 4,34;  $p = 0,05$ ). Esta associação persistiu mesmo após ajuste para as variáveis infarto prévio, DAC triarterial, SYNTAX Score e estratégia terapêutica (HR ajustado: 2,53; IC 95% 1,03 – 6,25;  $p = 0,04$ ) (Tabela 3).



Pacientes em risco:	Tempo (dias)					
	0	365	730	1095	1460	1825
CK-MB ≤ 26,35	144	142	137	133	110	60
CK-MB > 26,35	58	57	56	52	46	17

**Figura 2** - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa da incidência de eventos cardiovasculares, de acordo com os valores de CK-MB (pico)

**Tabela 3** - Análise de risco proporcional de Cox de acordo com os valores de CK-MB (pico)

	Análise não-ajustada			Análise ajustada*		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Desfecho Primário	2,08	1,00 – 4,34	0,05	2,53	1,03 – 6,25	0,04
Morte	2,49	0,62 – 10,00	0,19	3,65	0,65 – 20,64	0,14
Infarto	4,88	0,89 – 26,67	0,06	3,87	0,52 – 28,53	0,18
Revascularização Adicional	4,17	0,69 – 25,33	0,12	9,17	0,93 – 90,13	0,06
Internação Cardiovascular	2,96	0,81 – 5,24	0,13	2,53	0,80 – 7,99	0,11

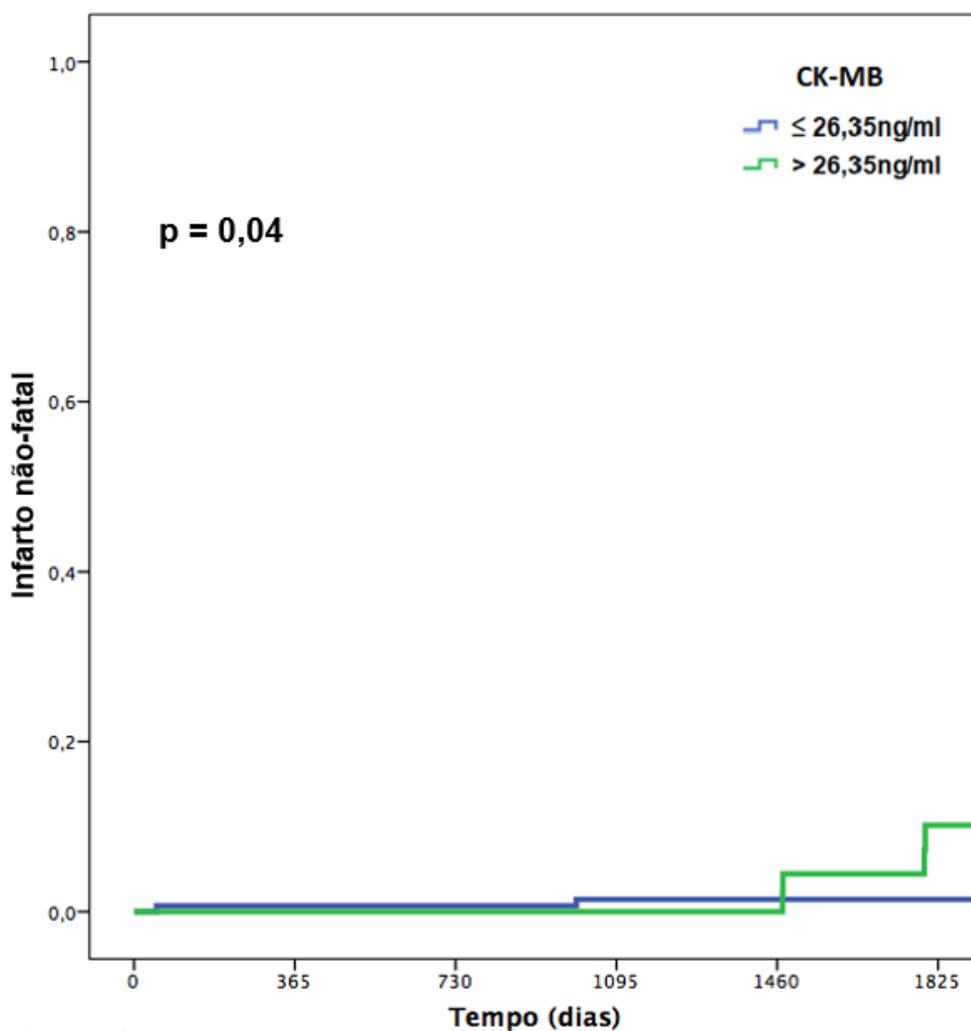
\*Ajustada para infarto prévio, doença coronariana triarterial, SYNTAX Score e estratégia terapêutica.

A elevação de CK-MB > 26,35 ng/ml associou-se a aumento da incidência de infarto não-fatal ( $p$  log-rank = 0,04) (Figura 3). No entanto, esta associação não persistiu após análise de risco proporcional ajustada para as variáveis com diferenças entre os grupos (HR ajustado: 3,87; IC 95% 0,52 – 28,53;  $p$  = 0,18) (Tabela 3). Não houve diferença significativa em relação às incidências de morte, revascularização adicional e internação hospitalar de causa cardiovascular ( $p$  = 0,15,  $p$  = 0,08 e  $p$  = 0,11, respectivamente) (Tabela 4 e Figuras 4, 5 e 6).

**Tabela 4 -** Eventos cardiovasculares de acordo com os valores de CK-MB (pico)

	CK-MB (pico) ≤ 26,35 ng/ml (n=144)	CK-MB (pico) > 26,35 ng/ml (n=58)	p
<b>Desfecho primário</b>	16 (11,1%)	13 (22,4%)	0,04
<b>Desfechos secundários</b>			
Morte	4 (2,7%)	4 (6,8%)	0,15
Infarto não-fatal	2 (1,3%)	4 (6,8%)	0,04
Revascularização adicional	2 (1,3%)	3 (5,1%)	0,08
Internação cardiovascular	10 (6,9%)	8 (13,7%)	0,11

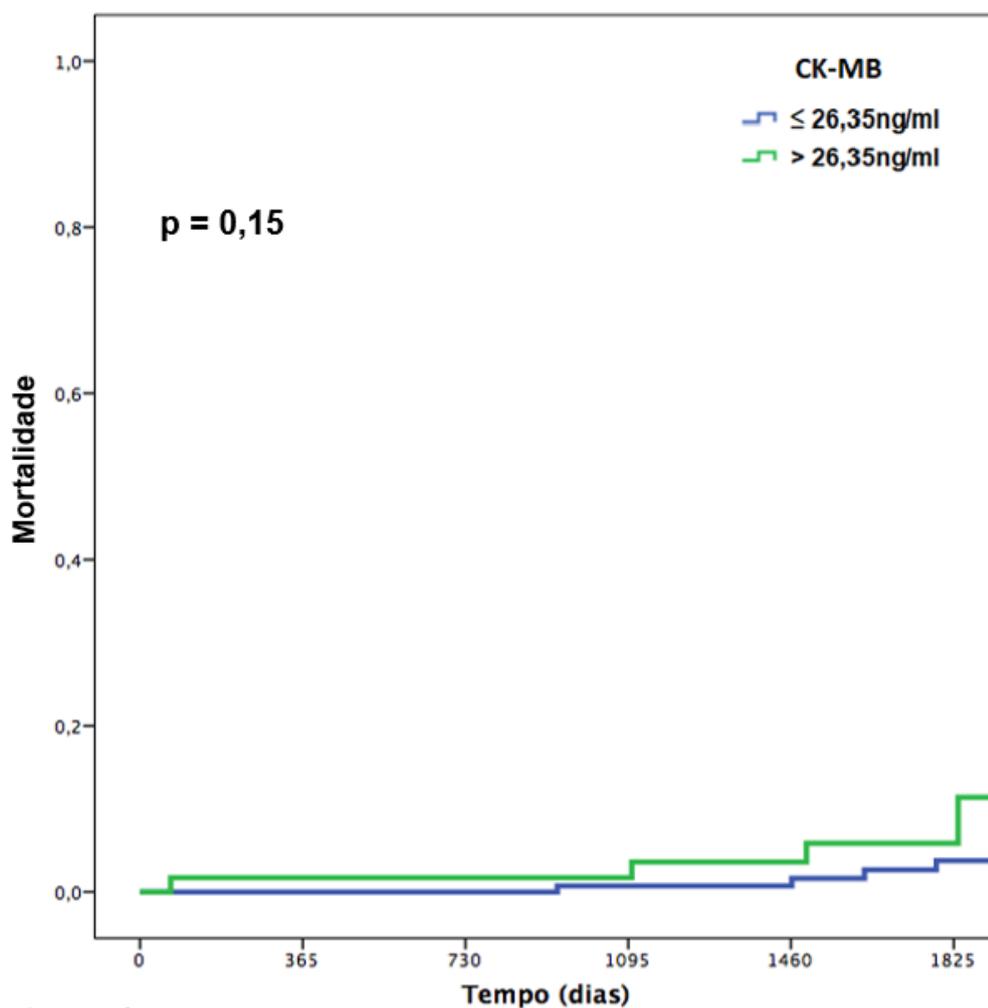
Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem).



Pacientes em risco:

CK-MB ≤ 26,35	144	142	137	133	110	60
CK-MB > 26,35	58	57	56	52	46	17

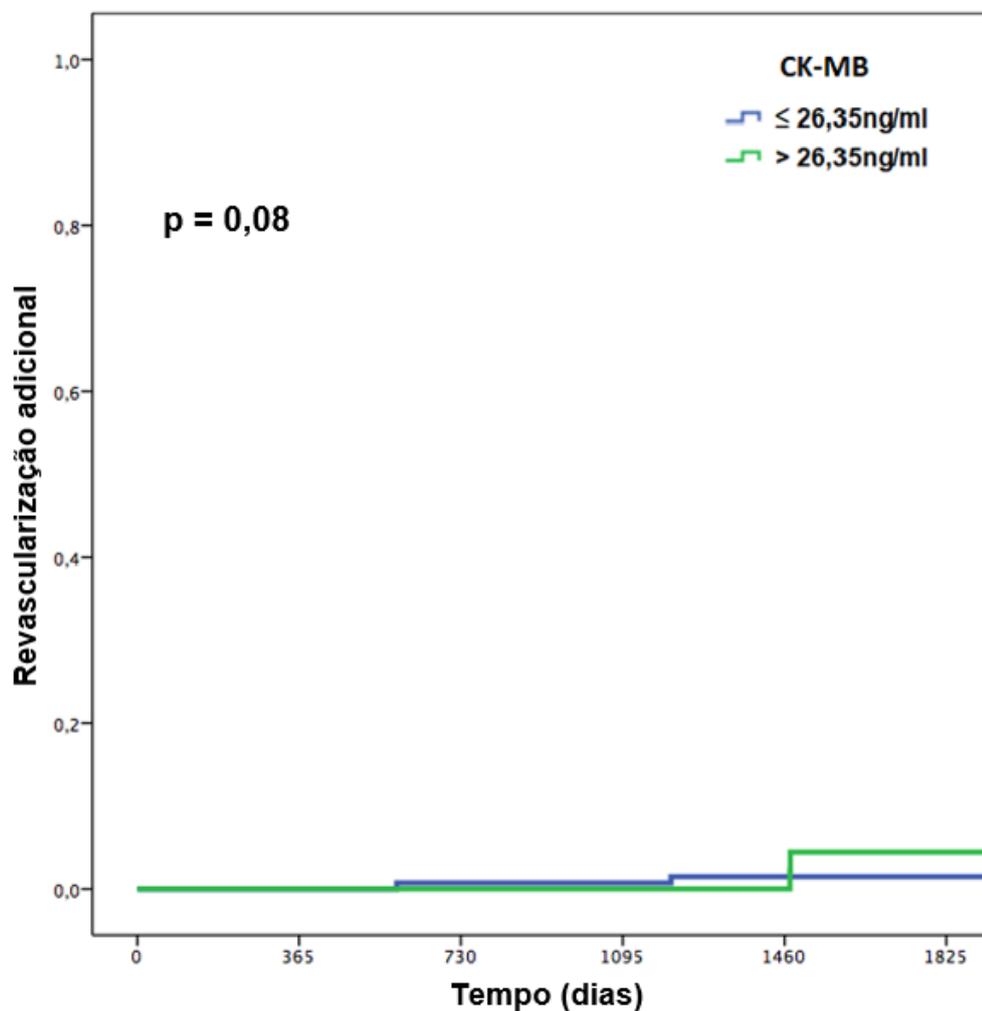
**Figura 3 -** Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de infarto não-fatal, de acordo com os valores de CK-MB (pico)



Pacientes em risco:

CK-MB ≤ 26,35	144	142	137	133	110	60
CK-MB > 26,35	58	57	56	52	46	17

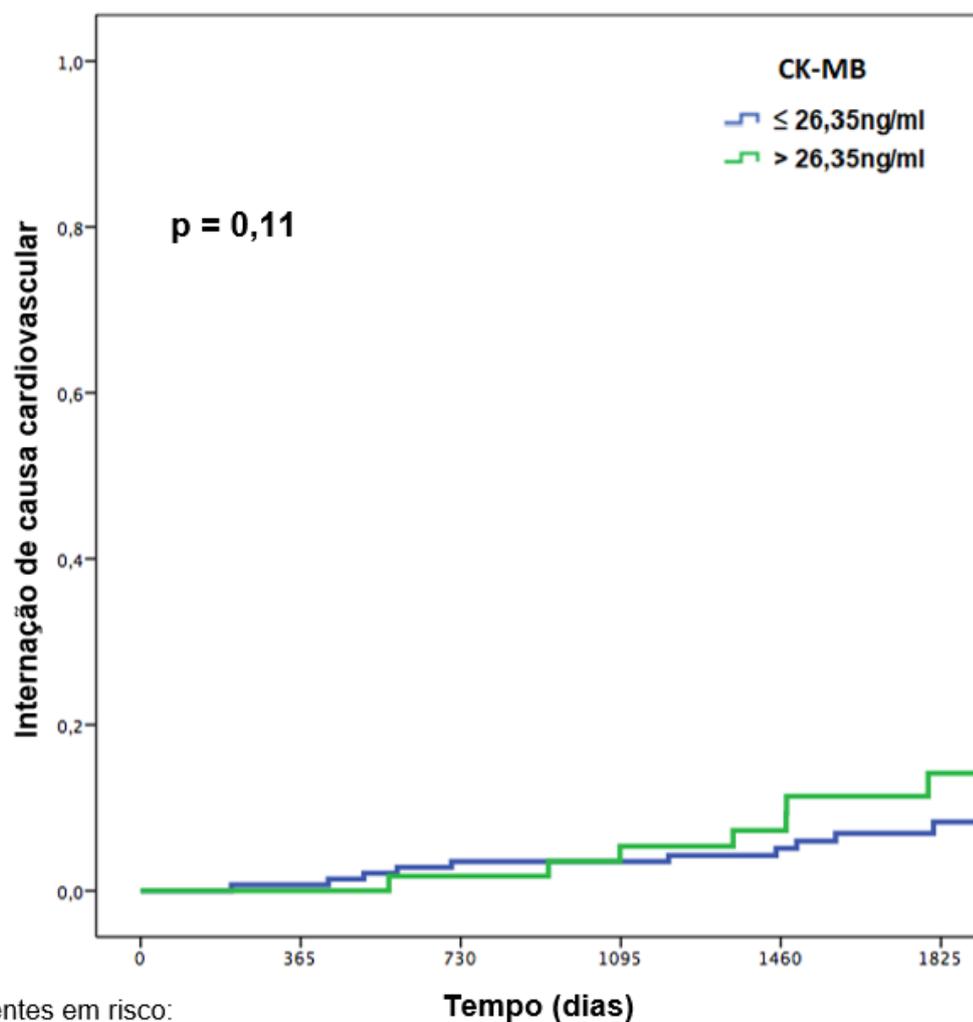
**Figura 4 -** Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de morte, de acordo com os valores de CK-MB (pico)



Pacientes em risco:

CK-MB ≤ 26,35	144	142	137	133	110	60
CK-MB > 26,35	58	57	56	52	46	17

**Figura 5 -** Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de revascularização adicional, de acordo com os valores de CK-MB (pico)



**Figura 6 -** Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de internação hospitalar de causa cardiovascular, de acordo com os valores de CK-MB (pico)

### 4.3 Desfechos por elevação de Troponina

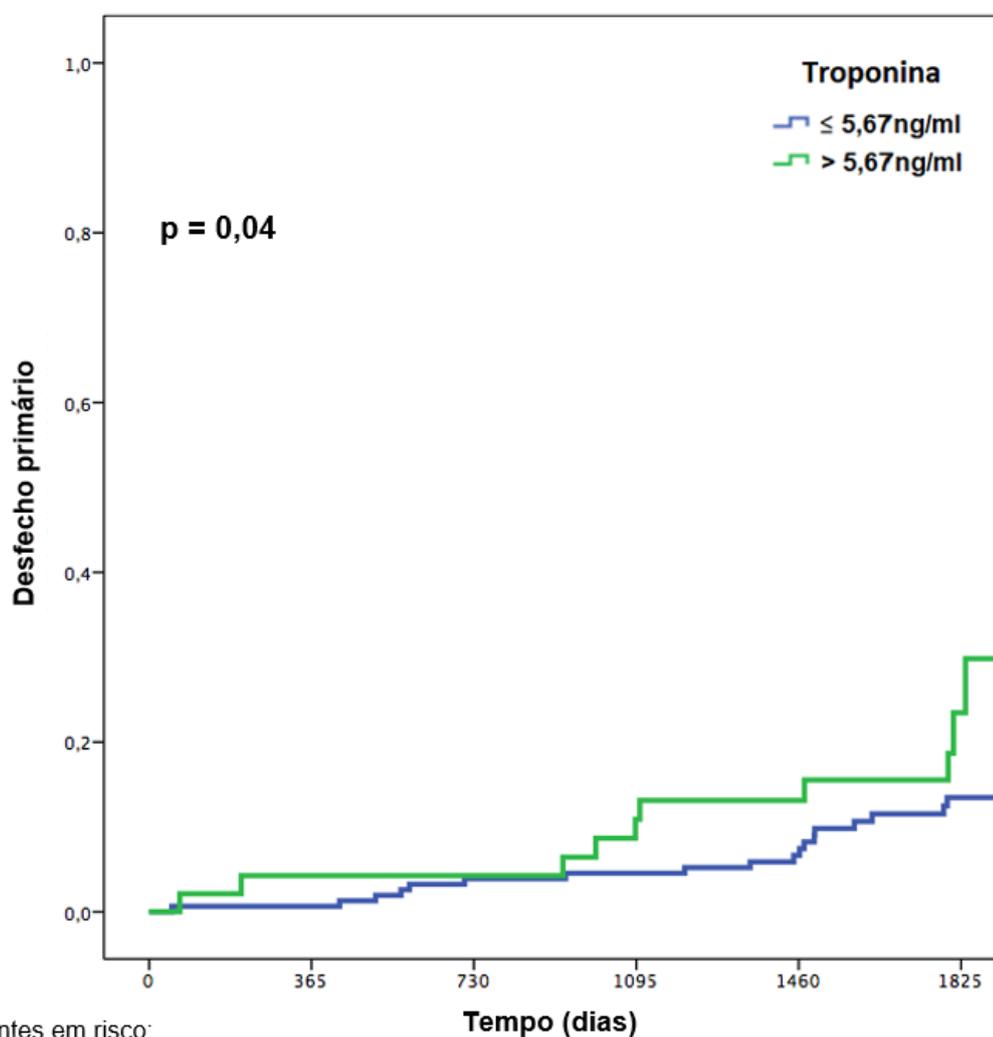
Considerando o pico de liberação do biomarcador troponina após os procedimentos intervencionistas, o ponto de corte com melhor acurácia na predição prognóstica foi de 5,67 ng/ml. Quarenta e sete pacientes (23,2%) apresentaram elevação dos níveis de troponina acima deste valor, sendo 6 (9,0%) e 41 (30,1%) indivíduos dos grupos percutâneo e cirúrgico, respectivamente. Os pacientes com valores de pico de liberação de troponina  $\leq 5,67$  ng/ml e  $> 5,67$  ng/ml apresentaram características clínicas, laboratoriais e angiográficas semelhantes, exceto por maior proporção de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico no grupo com valores mais elevados de troponina, e maior prevalência de infarto prévio no grupo com menores elevações deste biomarcador (Tabela 5).

**Tabela 5** - Caracterização da população de acordo com os valores de Troponina (pico)

Características basais (n=202)	Troponina (pico) $\leq 5,67$ ng/ml (n=155)	Troponina (pico) $> 5,67$ ng/ml (n=47)	p
Idade (anos)	62,0 $\pm$ 9,0	62,6 $\pm$ 9,8	0,68
Sexo masculino (%)	101 (65,1)	34 (72,3)	0,36
Hipertensão (%)	130 (83,8)	41 (87,2)	0,58
Diabetes (%)	68 (43,8)	22 (46,8)	0,72
Tabagismo (%)	43 (27,7)	15 (31,9)	0,84
Infarto prévio (%)	56 (36,1)	9 (19,1)	0,03
Creatinina (média mg/dl)	1,05 $\pm$ 0,26	1,06 $\pm$ 0,28	0,86
LDL (média mg/dl)	101,2 $\pm$ 35,5	98,5 $\pm$ 38,7	0,66
Fração de ejeção (média %)	67 $\pm$ 10	63 $\pm$ 12	0,08
Troponina basal (média ng/ml)	0,026 $\pm$ 0,064	0,077 $\pm$ 0,411	0,13
CK-MB basal (média ng/ml)	1,35 $\pm$ 1,12	1,31 $\pm$ 1,26	0,83
DAC triarterial (%)	101 (65,1)	34 (72,3)	0,36
Lesão em artéria descendente anterior (%)	140 (90,3)	41 (87,2)	0,54
SYNTAX Score (média)	21 $\pm$ 9	22 $\pm$ 11	0,31
Tratamento cirúrgico (%)	95 (61,2)	41 (87,2)	0,001

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem) ou média  $\pm$  desvio padrão. LDL, *low density lipoprotein*; CK-MB, Creatinofosfoquinase fração MB; DAC, doença arterial coronariana; SYNTAX, *Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Study*.

Pacientes que apresentaram um pico de troponina  $\leq 5,67$  ng/ml e  $> 5,67$ ng/ml atingiram 18 (11,6%) e 11 (23,4%) eventos do desfecho primário, respectivamente ( $p$  log-rank = 0,04) (Figura 7). A análise de risco proporcional sinalizou uma associação entre pico de liberação de troponina  $> 5,67$  ng/ml e ocorrência do desfecho primário (HR: 2,12; IC 95% 1,01 – 4,50;  $p=0,049$ ). Esta associação persistiu mesmo após ajuste para as variáveis infarto prévio e estratégia terapêutica (HR ajustado: 2,36; IC 95% 1,05 – 5,32;  $p = 0,04$ ) (Tabela 6).



Pacientes em risco:

	0	365	730	1095	1460	1825
Troponina ≤ 5,67	155	154	148	145	119	65
Troponina > 5,67	47	45	45	40	37	12

**Figura 7 -** Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de eventos cardiovasculares, de acordo com os valores de Troponina (pico)

**Tabela 6** - Análise de risco proporcional de Cox de acordo com os valores de Troponina (pico)

	Análise não-ajustada			Análise ajustada*		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Desfecho Primário	2,12	1,01 – 4,50	0,049	2,36	1,05 – 5,32	0,04
Morte	2,01	0,48 – 8,45	0,33	2,27	0,50 – 10,32	0,29
Infarto	3,30	0,67 – 16,35	0,14	2,43	0,46 – 13,03	0,30
Revascularização Adicional	2,39	0,39 – 14,35	0,34	3,01	0,41 – 21,91	0,28
Internação Cardiovascular	2,20	0,85 – 5,63	0,10	2,51	0,89 – 7,05	0,08

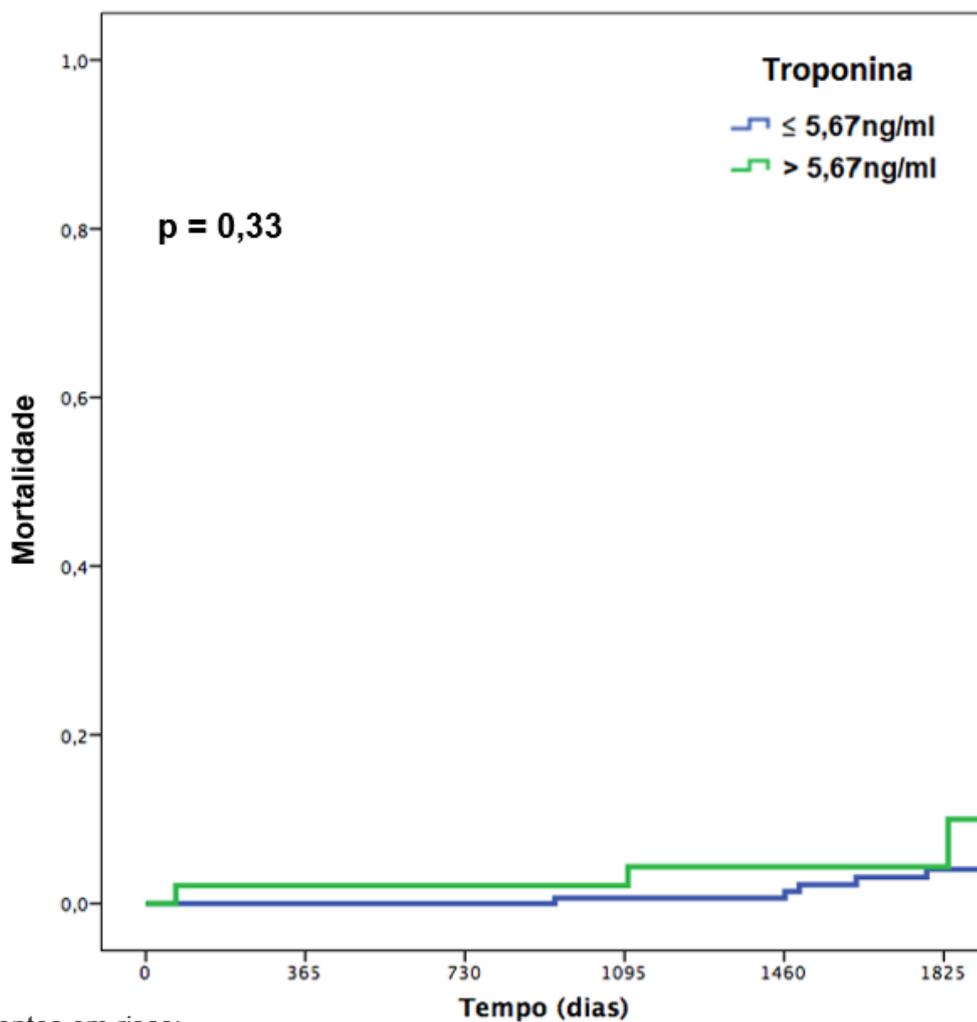
\*Ajustada para as variáveis infarto prévio e estratégia terapêutica.

Não houve diferença significativa em relação às incidências de morte, infarto não-fatal, revascularização adicional e internação hospitalar de causa cardiovascular ( $p = 0,33$ ,  $p = 0,12$ ,  $p = 0,32$  e  $p = 0,09$ , respectivamente) (Tabela 7 e Figuras 8, 9, 10 e 11).

**Tabela 7 -** Eventos cardiovasculares de acordo com os valores de Troponina (pico)

	Troponina (pico) $\leq 5,67\text{ng/ml}$ (n=155)	Troponina (pico) $> 5,67\text{ng/ml}$ (n=47)	p
<b>Desfecho primário</b>	18 (11,6%)	11 (23,4%)	0,04
<b>Desfechos secundários</b>			
Morte	5 (3,2%)	4 (8,5%)	0,33
Infarto não-fatal	3 (1,9%)	3 (6,3%)	0,12
Revascularização adicional	3 (1,9%)	2 (4,1%)	0,32
Internação cardiovascular	11 (7,0%)	7 (14,8%)	0,09

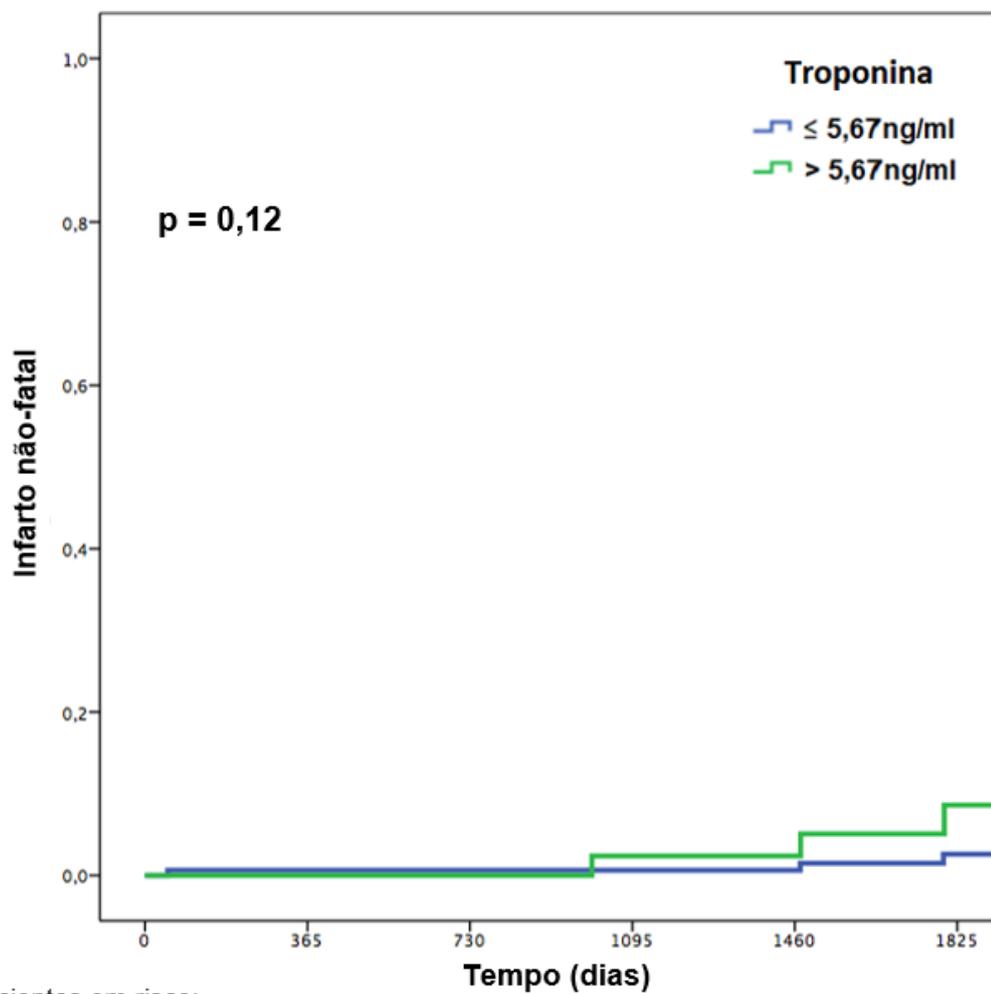
Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem).



Pacientes em risco:

Troponina ≤ 5,67	155	154	154	151	127	73
Troponina > 5,67	47	46	46	44	41	17

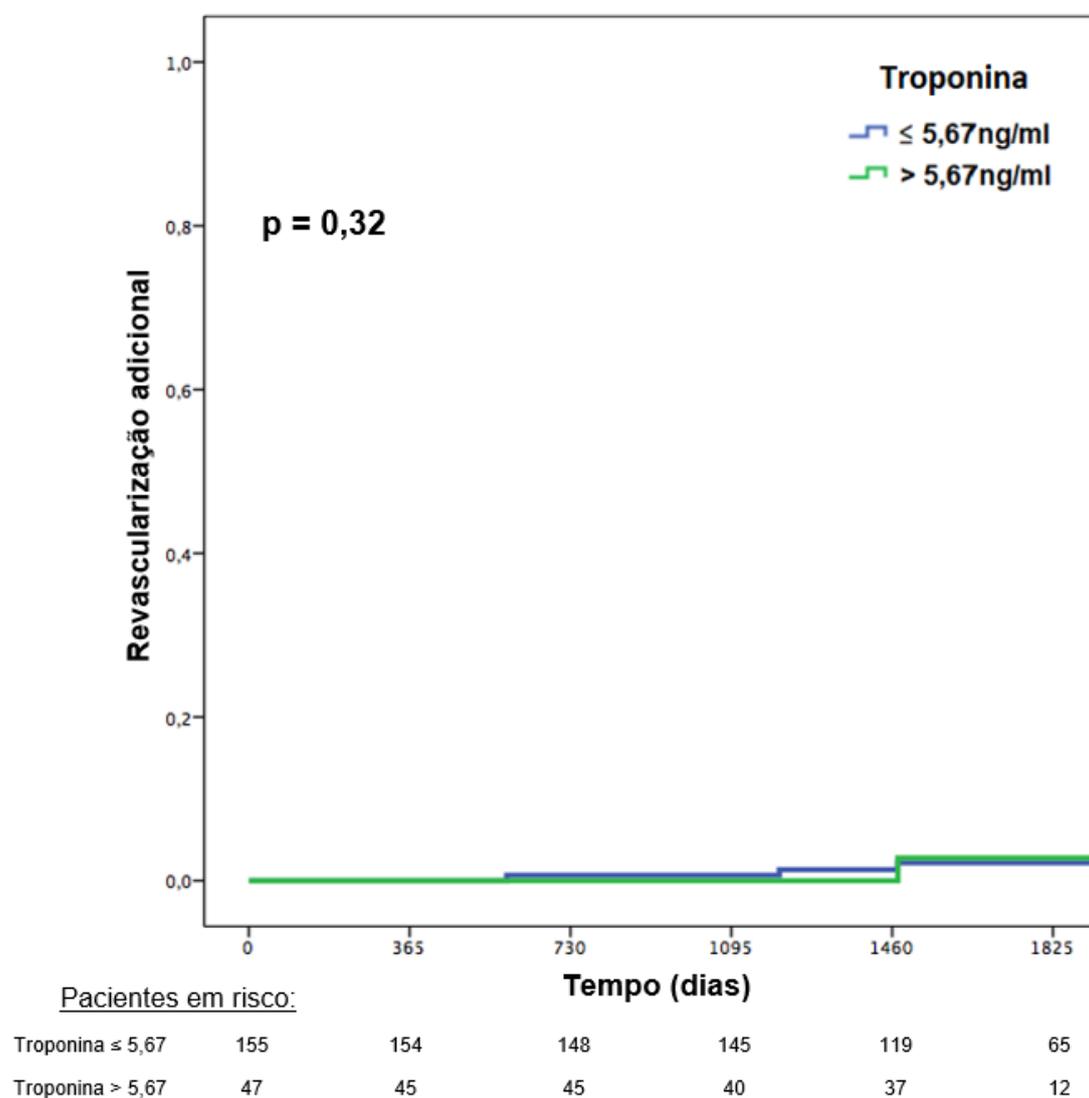
**Figura 8 -** Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de morte, de acordo com os valores de Troponina (pico)



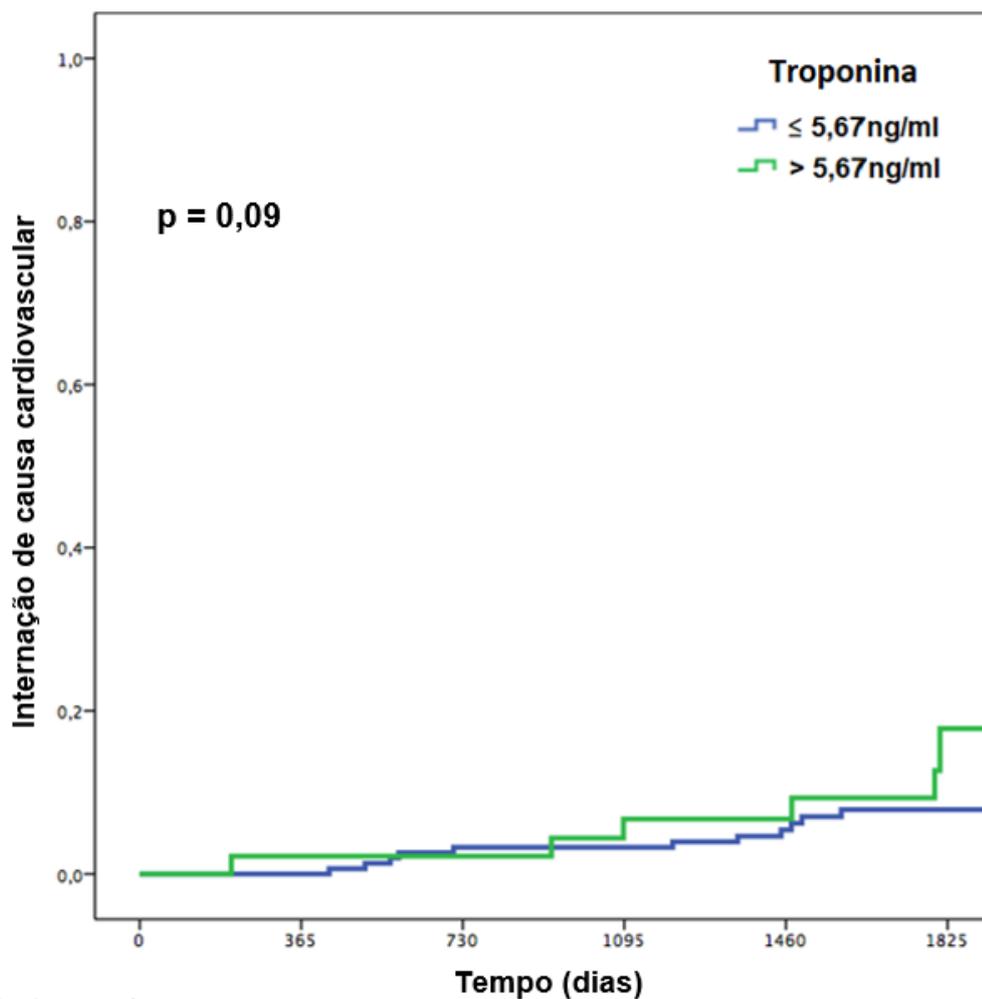
Pacientes em risco:

	0	365	730	1095	1460	1825
Troponina ≤ 5,67	155	154	148	145	119	65
Troponina > 5,67	47	45	45	40	37	12

**Figura 9** - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de infarto não-fatal, de acordo com os valores de Troponina (pico)



**Figura 10 -** Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de revascularização adicional, de acordo com os valores de Troponina (pico)



Pacientes em risco:

Troponina ≤ 5,67	155	154	148	145	119	65
Troponina > 5,67	47	45	45	40	37	12

**Figura 11 -** Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de internação hospitalar de causa cardiovascular, de acordo com os valores de Troponina (pico)

#### **4.4 Desfechos por ocorrência de novo realce tardio**

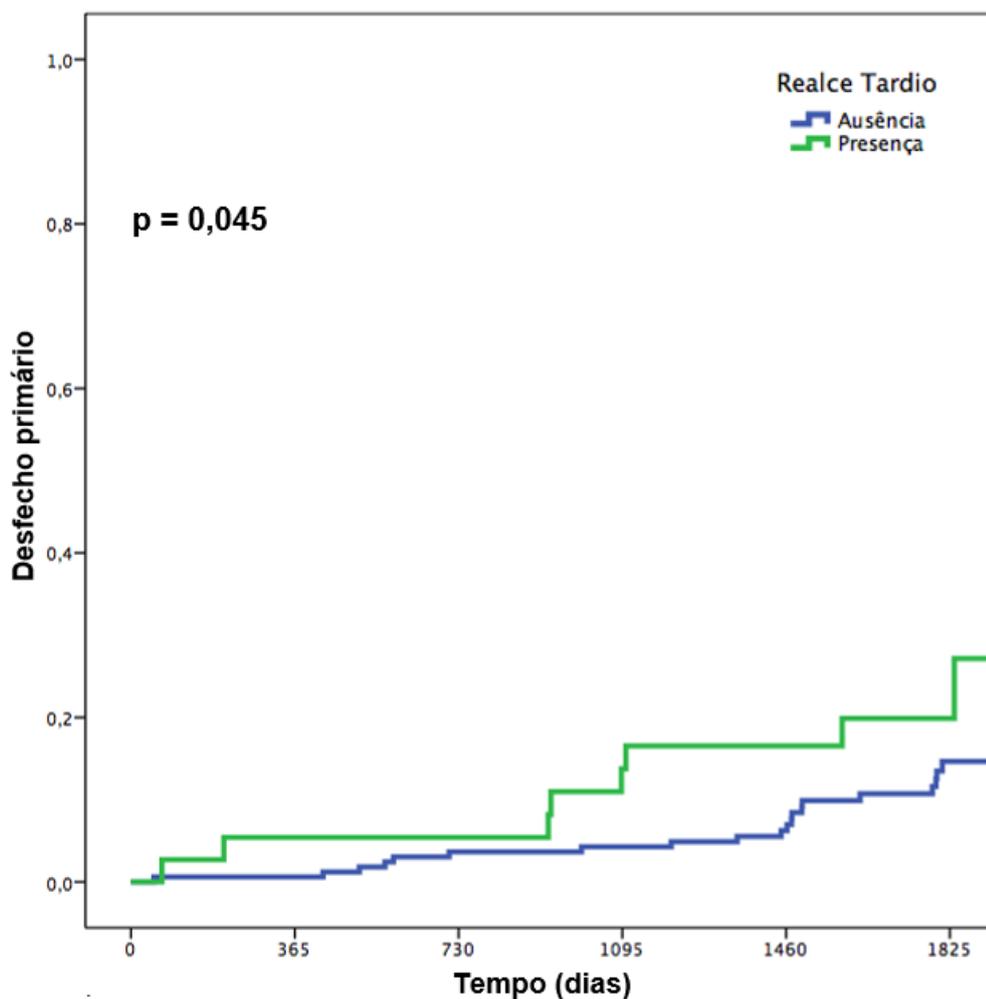
Após os procedimentos intervencionistas, foi observada a ocorrência de novo realce tardio na RMC em 36 (17,8%) pacientes, sendo que 27 (19,8%) e 9 (13,6%) casos ocorreram nos grupos cirúrgico e percutâneo, respectivamente. A identificação de novo realce tardio evidenciou valores mais elevados de SYNTAX Score nos pacientes que não apresentaram novo realce tardio (Tabela 8).

**Tabela 8** - Caracterização da população de acordo com a ocorrência de novo realce tardio

Características basais (n=202)	Ausência de novo realce tardio (n=166)	Novo realce tardio (n=36)	p
Idade (anos)	61,8 ± 8,8	63,7 ± 10,8	0,31
Sexo masculino (%)	112 (67,4)	23 (63,8)	0,50
Hipertensão (%)	140 (84,3)	31 (86,1)	0,87
Diabetes (%)	73 (43,9)	17 (47,2)	0,85
Tabagismo (%)	47 (28,3)	11 (30,5)	0,90
Infarto prévio (%)	53 (31,9)	12 (33,3)	0,97
Creatinina (média mg/dl)	1,05 ± 0,26	1,05 ± 0,30	0,92
LDL (média mg/dl)	99,6 ± 35,9	104,9 ± 37,8	0,44
Fração de ejeção (média %)	67 ± 9	62 ± 15	0,09
Troponina basal (média ng/ml)	0,024 ± 0,062	0,100 ± 0,470	0,35
CK-MB basal (média ng/ml)	1,37 ± 1,30	1,19 ± 0,70	0,25
DAC triarterial (%)	107 (64,4)	28 (77,7)	0,20
Lesão em artéria descendente anterior (%)	146 (87,9)	35 (97,2)	0,27
SYNTAX Score (média)	22 ± 10	19 ± 6	0,02
Tratamento cirúrgico (%)	109 (65,6)	27 (75)	0,42

Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem) ou média ± desvio padrão. LDL, *low density lipoprotein*; CK-MB, Creatinofosfoquinase fração MB; DAC, doença arterial coronariana; SYNTAX, *Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Study*.

Durante o seguimento, foi documentada a ocorrência do desfecho primário em 29 (14,3%) pacientes. Vinte (12,0%) deles ocorreram no grupo sem novo realce tardio e 9 (25,2%) nos pacientes com novo realce tardio ( $p$  log-rank = 0,045) (Figura 12). A análise de risco proporcional de Cox sinalizou maior risco de eventos cardiovasculares associados a ocorrência de novo realce tardio (HR 2,24: IC 95% 1,02 – 4,93;  $p$  = 0,04). Esta associação persistiu mesmo após ajuste para os valores de SYNTAX Score (HR ajustado 2,45: IC 95% 1,10 – 5,50;  $p$  = 0,03) (Tabela 9).



Pacientes em risco:

Ausência	166	165	158	155	131	66
Presença	36	34	34	30	25	11

**Figura 12 -** Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de eventos cardiovasculares, de acordo com a ocorrência de novo realce tardio

**Tabela 9** - Análise de risco proporcional de Cox de acordo com a ocorrência de novo realce tardio

	Análise não-ajustada			Análise ajustada*		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Desfecho Primário	2,24	1,02 – 4,93	0,04	2,45	1,10 – 5,50	0,03
Morte	4,71	1,17 – 16,86	0,03	4,87	1,18 – 20,11	0,03
Infarto		N/A			N/A	
Revascularização Adicional	1,40	0,15 – 12,65	0,76	1,31	0,14 – 11,94	0,81
Internação Cardiovascular	1,93	0,68 – 5,44	0,21	2,12	0,74 – 6,09	0,16

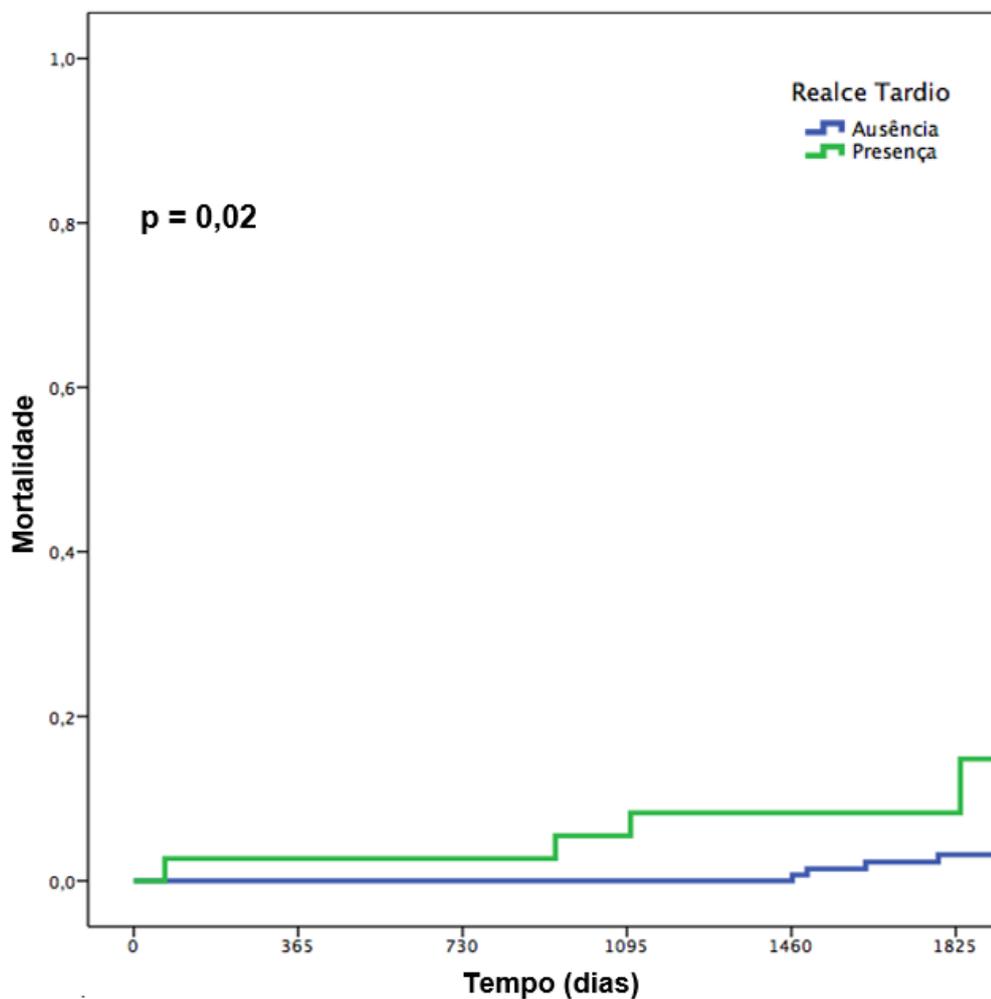
\*Ajustada para a variável SYNTAX Score. N/A, não aplicável.

Diferentemente da estratificação utilizando os marcadores de injúria miocárdica, a ocorrência de novo realce tardio associou-se a aumento da incidência de mortalidade ( $p$  log-rank = 0,02; HR ajustado: 4,87; IC 95% 1,18 – 20,11;  $p$  = 0,03) (Tabela 9 e Figura 13). Não houve diferença significativa em relação a incidências de infarto não-fatal, revascularização adicional e internação hospitalar de causa cardiovascular ( $p$  = 0,25,  $p$  = 0,25 e  $p$  = 0,21, respectivamente) (Tabela 10 e Figuras 14,15 e 16).

**Tabela 10** - Eventos cardiovasculares de acordo com a ocorrência de novo realce tardio

	Ausência de novo realce tardio (n=166)	Novo realce tardio (n=36)	p
<b>Desfecho primário</b>	20 (12,0%)	9 (25,2%)	0,045
<b>Desfechos secundários</b>			
Morte	4 (2,4%)	4 (11,1%)	0,02
Infarto não-fatal	6 (3,6%)	0	0,25
Revascularização adicional	4 (2,4%)	1 (2,7%)	0,25
Internação cardiovascular	13 (7,8%)	5 (13,8%)	0,21

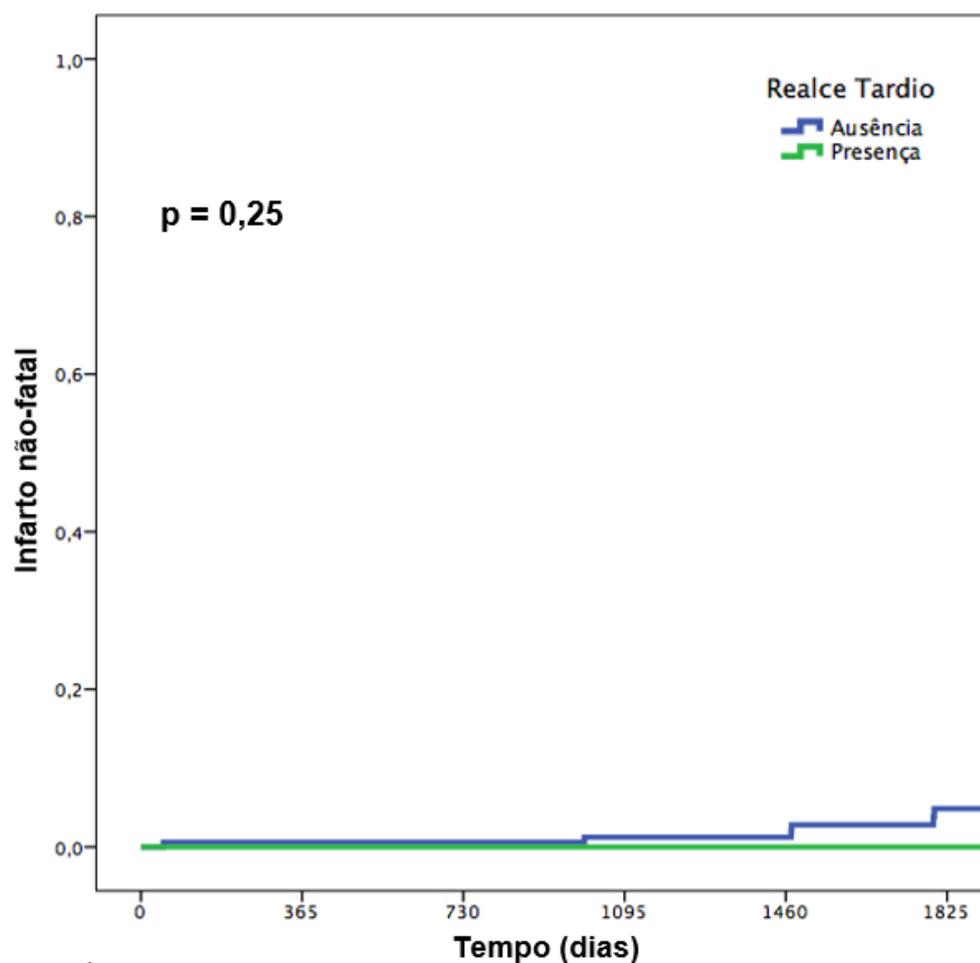
Os valores estão expressos como valor absoluto (porcentagem).



Pacientes em risco:

Ausência	166	166	165	162	140	76
Presença	36	35	35	33	28	14

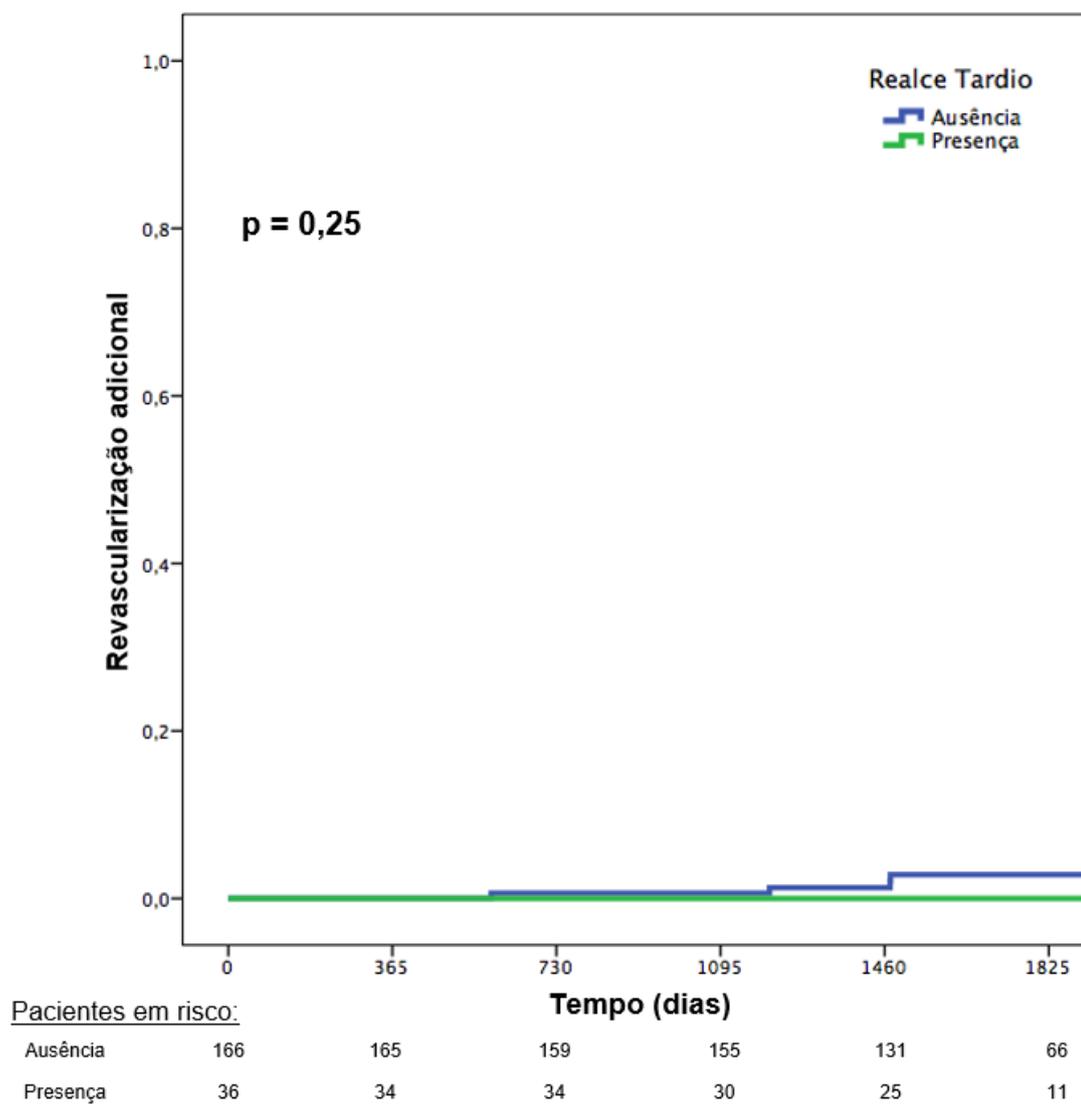
**Figura 13** - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de morte, de acordo com a ocorrência de novo realce tardio



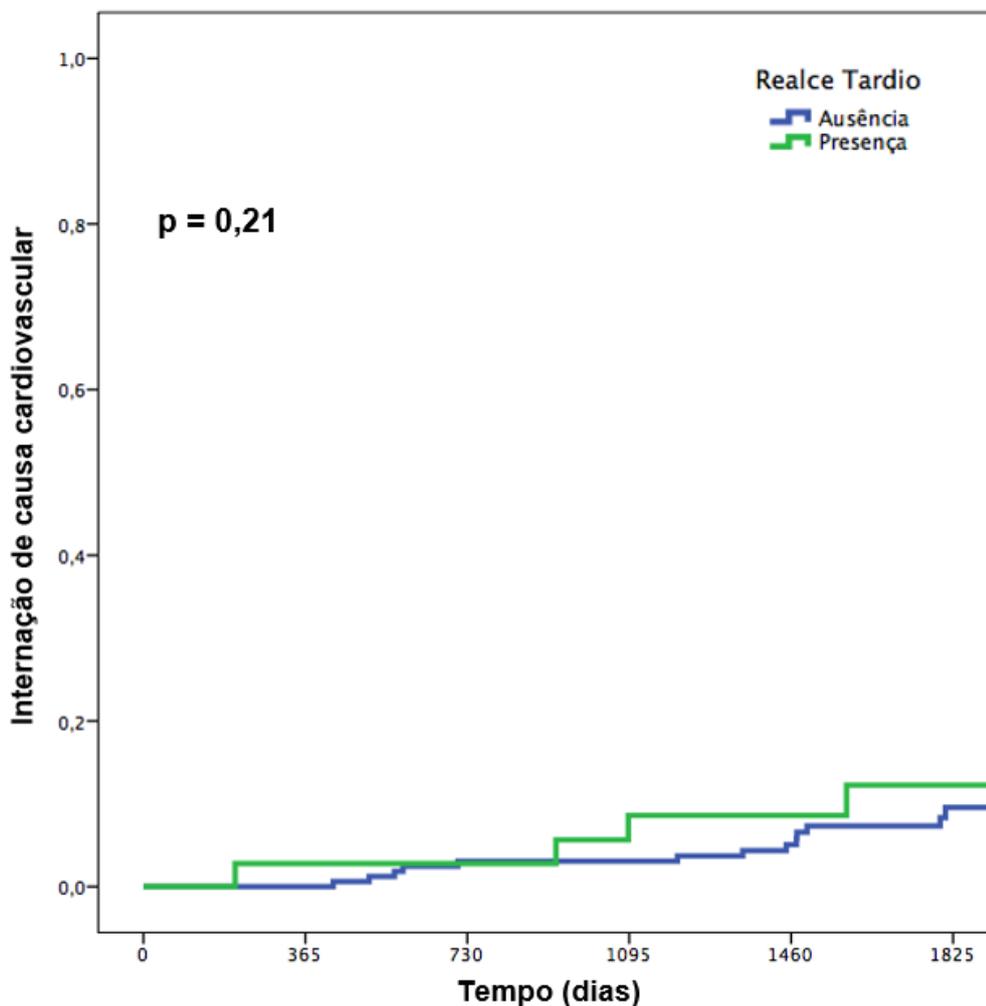
Pacientes em risco:

Ausência	166	165	159	155	131	66
Presença	36	34	34	30	25	11

**Figura 14 -** Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de infarto não-fatal, de acordo com a ocorrência de novo realce tardio



**Figura 15 -** Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de revascularização adicional, de acordo com a ocorrência de novo realce tardio



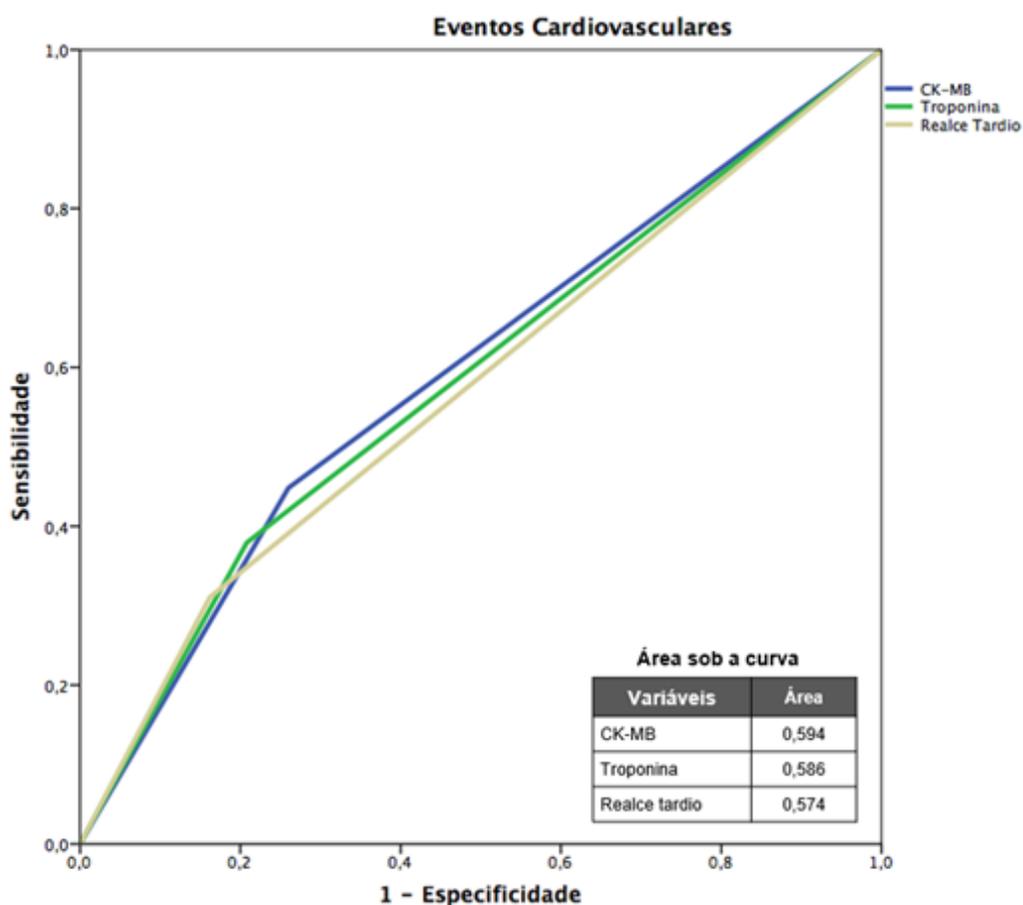
Pacientes em risco:

Ausência	166	165	159	155	131	66
Presença	36	34	34	30	25	11

**Figura 16** - Curvas de Kaplan-Meier para estimativa de incidência de internação hospitalar de causas cardiovasculares, de acordo com a ocorrência de novo realce tardio

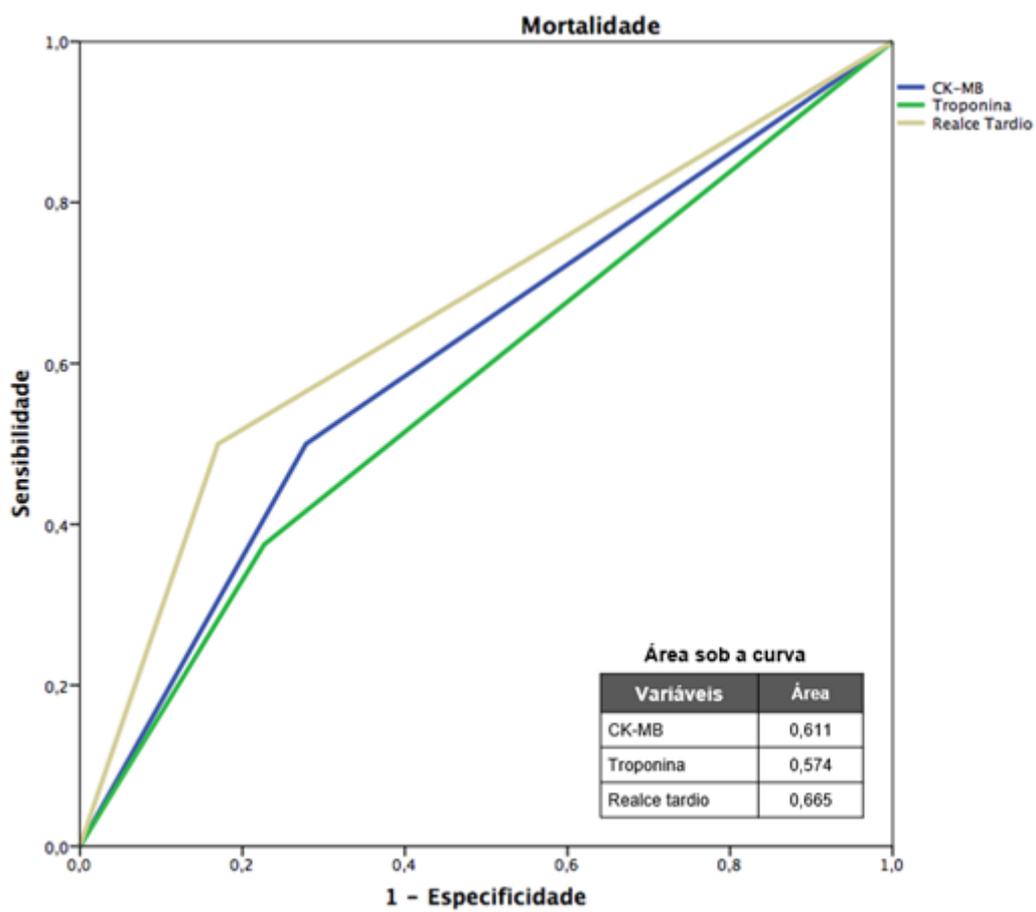
#### 4.5 Comparação entre biomarcadores cardíacos e realce tardio na predição de eventos cardiovasculares

Na comparação da acurácia das variáveis na predição de desfechos clínicos, observou-se que não houve diferença em relação a predição de eventos cardiovasculares. Por outro lado, a ocorrência de novo realce tardio mostrou-se discretamente superior aos biomarcadores cardíacos na predição de mortalidade (Figuras 17 e 18).



ROC, *Receiver Operating Characteristic*; CK-MB, Creatinofosfoquinase fração MB.

**Figura 17** - Curvas ROC para ocorrência de desfecho primário



ROC, *Receiver Operating Characteristic*; CK-MB, Creatinofosfoquinase fração MB.

**Figura 18 -** Curvas ROC para ocorrência de mortalidade

Adicionalmente, após análise multivariada de risco proporcional em um modelo incluindo variáveis clínicas, laboratoriais, angiográficas e derivadas de exames de imagem, a ocorrência de novo realce tardio mostrou-se como único preditor independente de eventos cardiovasculares e mortalidade dentre todas as variáveis analisadas (Tabelas 11 e 12).

**Tabela 11** - Análises univariada e multivariada de risco proporcional de Cox para eventos cardiovasculares

	Análise univariada			Análise multivariada		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Idade, cada ano	1,008	0,96 - 1,04	0,68	-	-	-
Sexo Masculino	0,40	0,15 - 1,07	0,07	0,62	0,38 - 1,01	0,05
Hipertensão	0,88	0,30 - 2,56	0,82	-	-	-
Diabetes	1,14	0,54 - 2,39	0,72	-	-	-
Tabagismo	1,26	0,73 - 2,17	0,40	-	-	-
Infarto Prévio	2,30	0,88 - 6,03	0,09	2,33	0,89 - 6,11	0,08
LDL, cada mg/dl	1,003	0,99 - 1,01	0,57	-	-	-
Creatinina, cada mg/dl	1,95	0,54 - 7,01	0,31	-	-	-
Fração de ejeção, cada %	0,96	0,93 - 1,00	0,32	-	-	-
PCR, cada mg/dl	0,99	0,96 - 1,03	0,85	-	-	-
DAC triarterial	1,48	0,63 - 3,46	0,36	-	-	-
SYNTAX	1,02	0,98 - 1,06	0,22	-	-	-
Revascularização	0,72	0,34 - 1,53	0,40	-	-	-
CK-MB pico, cada ng/ml	1,008	1,002 - 1,01	0,01	1,01	0,99 - 1,01	0,11
Troponina pico, cada ng/ml	1,03	1,005 - 1,05	0,02	-	-	-
Realce Tardio	2,24	1,02 - 4,93	0,04	2,37	1,07 - 5,23	0,03

LDL, *Low density lipoprotein*; PCR, *Proteína C reativa*; CK-MB, *Creatinofosfoquinase fração MB*; SYNTAX, *Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Study*.

**Tabela 12** - Análises univariada e multivariada de risco proporcional de Cox para mortalidade

	Análise univariada			Análise multivariada		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Idade, cada ano	1,03	0,96 - 1,12	0,33	-	-	-
Sexo Masculino	0,28	0,35 - 2,29	0,23	-	-	-
Hipertensão	0,90	0,11 - 7,38	0,92	-	-	-
Diabetes	0,78	0,19 - 3,11	0,72	-	-	-
Tabagismo	2,02	0,69 - 5,89	0,19	2,58	0,86 - 7,73	0,09
Infarto Prévio	1,36	0,27 - 6,77	0,70	-	-	-
LDL, cada mg/dl	1,00	0,98 - 1,02	0,98	-	-	-
Creatinina, cada mg/dl	6,02	0,69 - 52,55	0,10	6,33	0,73 - 54,64	0,09
Fração de ejeção, cada %	0,92	0,86 - 0,99	0,03	0,96	0,90 - 1,03	0,32
PCR, cada mg/dl	0,91	0,74 - 1,12	0,37	-	-	-
DAC triarterial	3,19	0,39 - 25,99	0,27	-	-	-
SYNTAX	1,003	0,93 - 1,08	0,94	-	-	-
Revascularização	0,74	0,17 - 3,12	0,68	-	-	-
CK-MB pico, cada ng/ml	1,003	0,98 - 1,01	0,74	-	-	-
Troponina pico, cada ng/ml	1,03	0,99 - 1,08	0,08	1,01	0,96 - 1,07	0,58
Realce Tardio	4,71	1,17 - 18,86	0,03	5,40	1,33 - 21,88	0,02

LDL, *Low density lipoprotein*; PCR, Proteína C reativa; CK-MB, Creatinofosfoquinase fração MB; SYNTAX, *Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery Study*.

A estratégia terapêutica adotada (cirúrgica ou percutânea) não modificou o efeito da presença de novo realce tardio ou a elevação de CK-MB ou troponina na ocorrência do desfecho primário ou de seus componentes individuais (Tabela 13).

**Tabela 13** - Análise da interação entre estratégia terapêutica adotada, realce tardio e elevação de CK-MB ou troponina na ocorrência de desfechos clínicos

	Análise do p da interação		
	Realce Tardio	CK-MB	Troponina
Desfecho Primário	0,70	0,82	0,79
Morte	0,68	0,91	0,90
Infarto	0,44	0,90	0,89
Revascularização Adicional	0,94	0,85	0,91
Internação Cardiovascular	0,54	0,86	0,88

CK-MB, Creatinofosfoquinase fração MB.

## **5 DISCUSSÃO**

---

---

## 5 DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo encontraram uma forte associação entre liberação de biomarcadores de injúria miocárdica e a ocorrência de eventos cardiovasculares no seguimento em longo prazo de pacientes submetidos a procedimentos eletivos de revascularização miocárdica. Adicionalmente, nesta mesma população, a ocorrência de novo realce tardio na RMC mostrou-se um preditor independente tanto de eventos cardiovasculares como de mortalidade por qualquer causa.

A dinâmica de biomarcadores de injúria miocárdica, CK-MB e troponina, tem sido amplamente estudada. Alguns autores defendem que o aumento do nível sérico da troponina, por exemplo, pode ocorrer mesmo na ausência de necrose celular, com liberação após danos reversíveis nos miócitos e com manutenção da integridade da membrana celular. Vários mecanismos fisiopatológicos foram aventados: aumento da permeabilidade celular com saída de troponina citosólica, liberação de produtos de degradação da troponina, apoptose celular e *turnover* habitual dos miócitos <sup>(15)</sup>.

Por outro lado, após procedimentos intervencionistas, outros fatores foram propostos para justificar a elevação desses biomarcadores. Na revascularização cirúrgica, por exemplo, o aumento da liberação dos biomarcadores ocorre em praticamente todas as cirurgias cardíacas <sup>(8)</sup>. Na maioria das vezes, esse aumento não está relacionado a necrose miocárdica

decorrente de oclusão de artéria coronária nativa ou enxerto, mas a outros fatores, como injúria de reperfusão, má proteção miocárdica, trauma cirúrgico, manipulação de vasos intramiocárdicos ou vasoespasmo <sup>(16)</sup>.

Além disso, em procedimentos com o uso de CEC, também estão envolvidos a canulação da aorta, a isquemia provocada durante a indução anestésica e a cardioplegia. Adicionalmente, cabe relacionar como responsáveis pela liberação de biomarcadores, a ativação de mediadores inflamatórios após contato do sangue com o circuito exógeno da CEC e embolização de ar e micropartículas dos oxigenadores <sup>(17)</sup>.

Já nos procedimentos percutâneos, a ocorrência de oclusão transitória do vaso manipulado, o comprometimento de pequenos vasos adjacentes, a formação de trombo, a ocorrência de fenômeno de *no reflow*, a dissecação coronariana e a embolização distal são os principais mecanismos implicados <sup>(18)</sup>.

Em nosso estudo, esta elevação de biomarcadores, tanto de CK-MB como de troponina, associou-se ao aumento da incidência do desfecho primário composto no seguimento. Considerando a fisiopatologia da injúria e da necrose miocárdicas, a liberação de biomarcadores cardíacos representa dano miocárdico e, em alguns casos, necrose celular significativa. Estas alterações poderiam levar, em médio e longo prazo, a remodelamento cardíaco com perda de função ventricular e, por consequência, a insuficiência cardíaca. Além disso, o surgimento de novas áreas de necrose miocárdica poderiam acarretar instabilidade elétrica, gerando arritmias ventriculares.

O aumento da taxa de desfechos cardiovasculares no seguimento também poderia ser justificado por outros mecanismos. A liberação de biomarcadores após procedimentos eletivos de revascularização pode associar-se a dificuldades técnicas, tais como: lesões mais calcificadas, aposição subótima de stent com consequente ruptura de placa aterosclerótica, lesões complexas em bifurcação e dificuldade de confecção de enxertos. Neste contexto, essas intercorrências poderiam resultar em reestenose de stent, progressão acelerada de aterosclerose, bem como má qualidade de enxertos, contribuindo para a ocorrência de eventos cardiovasculares no seguimento.

A associação entre liberação de biomarcadores de necrose miocárdica e aumento da incidência de eventos cardiovasculares tem sido relatada <sup>(3-6, 19, 20)</sup>. Em um estudo com 8.140 pacientes submetidos a revascularização percutânea, Koskinas e colaboradores <sup>(20)</sup> constataram que a elevação de troponina após angioplastia eletiva apresentou relação com o aumento de mortalidade geral (HR: 5,68; IC 95% 3,51 – 9,20;  $p < 0,001$ ) e mortalidade de causa cardíaca (HR 6,12; IC 95% 3,67 – 10,23;  $p < 0,001$ ), em seguimento de um ano. Este estudo, no entanto, apresentou algumas limitações como o tempo de seguimento curto, a ausência de aferições seriadas dos marcadores e o caráter retrospectivo do estudo, refletindo a experiência de dois centros intervencionistas.

Por outro lado, Cavallini e colaboradores <sup>(21)</sup> identificaram, em uma população de 3.494 pacientes submetidos a revascularização percutânea eletiva, que valores de CK-MB acima do limite superior de normalidade

apresentaram relação com aumento da taxa de mortalidade em um seguimento de dois anos (OR: 1,9; IC 95% 1,3 – 2,8;  $p < 0,001$ ). Em relação à troponina, no entanto, não houve impacto prognóstico associado ao aumento deste marcador, mesmo considerando elevações acima de dez vezes o limite superior de normalidade (OR: 1,2; IC 95% 0,9 – 1,7;  $p = 0,2$ ). A discrepância com os nossos resultados talvez seja justificada pelo tempo de seguimento curto e pelo baixo valor de corte do marcador troponina adotado pelo estudo em questão.

Considerando os pacientes submetidos a revascularização cirúrgica, em uma meta-análise de sete estudos com 18.908 indivíduos, Domanski e colaboradores <sup>(6)</sup> sinalizaram que elevações de CK-MB acima de cinco vezes o limite superior de normalidade associavam-se com aumento da mortalidade em trinta dias. No entanto, para o marcador troponina, esta relação era encontrada apenas com valores acima de quarenta vezes o limite superior de normalidade. Esses dados sugerem que, utilizando a troponina como marcador de injúria miocárdica após procedimentos eletivos de revascularização, somente elevações em uma maior magnitude refletem impacto prognóstico.

O ponto de corte ideal para o diagnóstico de infarto após procedimentos intervencionistas ainda é muito controverso. As atuais diretrizes preconizam uma elevação de troponina acima de cinco e dez vezes acima do percentil 99 para as revascularizações percutânea e cirúrgica, respectivamente. Adicionalmente, para o diagnóstico de infarto periprocedimento, essas alterações devem estar associadas a mudanças em

eletrocardiograma ou em exames de imagem<sup>(7)</sup>. No entanto, esses valores foram estabelecidos de forma arbitrária, desprovidos de evidência científica que comprovem o valor prognóstico desta quantidade de elevação. Além disso, também sem clara explanação, o biomarcador CK-MB foi retirado dos critérios diagnósticos.

Em nosso estudo, o valor prognóstico da liberação dos biomarcadores de injúria miocárdica foi observado em níveis acima de 26,35 ng/ml (cerca de seis vezes o percentil 99) e 5,67 ng/ml (140 vezes o percentil 99) para CK-MB e troponina, respectivamente. Nota-se que os níveis de elevação do marcador CK-MB associados ao aumento de desfechos cardiovasculares encontram-se similares aos comumente utilizados. No entanto, no que concerne ao marcador troponina, observamos um ponto de corte bem mais elevado, comparativamente aos recomendados pelas diretrizes. Essa discordância com os pontos de corte preconizados parece ser frequente nos estudos clínicos<sup>(22-25)</sup>, podendo ser explicada por características próprias de cada população, bem como pela diversidade de kits de troponina utilizados nos diversos estudos.

Cabe ressaltar que este achado encontra-se condizente com os resultados já publicados do estudo MASS V<sup>(13)</sup>, o qual sinalizou que o biomarcador CK-MB apresenta maior acurácia na correlação com a ocorrência de novo realce tardio na RMC em pacientes submetidos a procedimentos de revascularização. Para o biomarcador troponina, apenas valores muito elevados foram capazes de predizer áreas de fibrose miocárdica na RMC. Nos pacientes submetidos a revascularização cirúrgica

sem CEC, por exemplo, os pontos de corte que se associavam com o surgimento de novo realce tardio eram 5,1 e 112,5 vezes o percentil 99 para CK-MB e troponina, respectivamente.

A associação entre liberação de biomarcadores de injúria miocárdica e o surgimento de necrose miocárdica apresenta um racional fisiopatológico linear. De fato, vários estudos apontam que há correlação entre o aumento desses marcadores e a ocorrência de novo realce tardio <sup>(26-28)</sup>. Ao comparar o pico de elevação de troponina e a massa de necrose miocárdica (em gramas) estimada pela RMC após angioplastias eletivas, Selvanayagam e colaboradores <sup>(29)</sup> sugeriram uma forte correlação entre os valores de troponina e a quantidade de novo realce tardio, em gramas ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,001$ ).

Em nosso estudo, além do impacto prognóstico do novo realce tardio em meio aos demais preditores de eventos clínicos, esta alteração foi a única preditora independente de eventos cardiovasculares e mortalidade.

Por se tratar de uma representação em método de imagem de fibrose miocárdica, a presença desta entidade pode causar deteriorização da função ventricular em longo prazo <sup>(30, 31)</sup>, além de possivelmente constituir substrato anatômico para a origem de arritmias ventriculares <sup>(32)</sup>.

A superioridade da presença de novo realce tardio em relação a elevação de biomarcadores, tanto de CK-MB como de troponina, na predição de eventos cardiovasculares e mortalidade talvez possa ser justificada pelo fato de o surgimento deste achado na RMC estar associado a uma injúria miocárdica em uma maior quantidade de miócitos,

representando um dano miocárdico mais significativo e específico, conseqüentemente apresentando maior acurácia na predição de desfechos clínicos.

Neste mesmo sentido, Rahimi e colaboradores <sup>(14)</sup> apresentaram resultados semelhantes. Após seguimento de 2,9 anos de uma população submetida a procedimentos intervencionistas (cirúrgico e percutâneo), os autores sugeriram que a ocorrência de novo realce tardio após revascularização associou-se, de forma independente, a incidência de eventos cardiovasculares (HR: 3,11; IC 95% 1,43 – 6,77; p = 0,004). Este estudo, no entanto, apresentava algumas limitações: tempo de seguimento curto, amostra pequena, ausência de aferição do biomarcador CK-MB e população incluindo pacientes após síndrome coronariana aguda.

Adicionalmente, salienta-se que, considerando nossos resultados, o novo realce tardio foi capaz de avaliar o risco residual em uma população de moderado a baixo risco de eventos cardiovasculares, já que todos os pacientes apresentavam doença arterial coronariana estável, função ventricular preservada e, em sua maioria, submetidos a revascularização cirúrgica. Dessa forma, a avaliação complementar pela RMC, por meio da técnica de realce tardio, agregou significativo poder de predição prognóstica nesta população.

## 5.1 Implicações clínicas

Na prática clínica, a elevação de biomarcadores cardíacos frequentemente é documentada após revascularização miocárdica eletiva, mesmo em pacientes com boa evolução clínica e na ausência de complicações dos procedimentos. Ademais, comumente, observa-se discrepância entre liberação desses biomarcadores e confirmação de dano miocárdico estrutural por outros métodos diagnósticos (eletrocardiograma e ecocardiograma, por exemplo). Assim, a avaliação isolada dos marcadores bioquímicos pode acarretar diagnósticos equivocados e condutas inadequadas.

Neste contexto, o uso de métodos de imagem mais acurados, como a RMC por meio da técnica de realce tardio, poderia contribuir para melhor entendimento da injúria miocárdica, auxílio diagnóstico de infarto periprocedimento e maior incremento na predição prognóstica desse perfil de pacientes.

## **6 CONCLUSÃO**

---

---

## **6 CONCLUSÃO**

Nesta amostra, a elevação de biomarcadores de injúria miocárdica após procedimentos eletivos de revascularização está associada ao aumento de risco de eventos cardiovasculares. Além disso, a ocorrência de novo realce tardio na ressonância magnética cardíaca mostrou-se o único preditor independente de eventos cardiovasculares e mortalidade.

## **7 REFERÊNCIAS**

---

---

## 7 REFERÊNCIAS

1. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(2):241-51.
2. Brener SJ, Lytle BW, Schneider JP, Ellis SG, Topol EJ. Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical revascularization and three-year mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(11):1961-7.
3. Jeremias A, Baim DS, Ho KK, Chauhan M, Carrozza JP, Cohen DJ, et al. Differential mortality risk of postprocedural creatine kinase-MB elevation following successful versus unsuccessful stent procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(6):1210-4.
4. Zanchin T, Räber L, Koskinas KC, Piccolo R, Juni P, Pilgrim T, et al. Preprocedural high-sensitivity cardiac troponin T and clinical outcomes in patients with stable coronary artery disease undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9(6):1-9.
5. Ndrepepa G, Colleran R, Braun S, Cassese S, Hieber J, Fusaro M, et al. High-sensitivity troponin T and mortality after elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(21):2259–68.
6. Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, Brener SJ, Smith PK, Hillis G, et al. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2011;305(6):585.

7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD: the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018;138:618-51.
8. Oikawa FTC, Hueb W, Nomura CH, Hueb AC, Villa AC, da Costa LMA, et al. Abnormal elevation of myocardial necrosis biomarkers after coronary artery bypass grafting without established myocardial infarction assessed by cardiac magnetic resonance. *J Cardiothorac Surg*. 2017;12(1):122.
9. Neshar N, Alghamdi AA, Singh SK, Sever JY, Christakis GT, Goldman BS, et al. Troponin after cardiac surgery: a predictor or a phenomenon? *Ann Thorac Surg*. 2008;85(4):1348-54.
10. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, Choi KM, Klocke FJ, Bonow RO, et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation*. 2001;103(23):2780-3.
11. Kim RJ, Albert TS, Wible JH, Elliott MD, Allen JC, Lee JC, et al. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: an international, multicenter, double-blinded, randomized trial. *Circulation*. 2008;117(5):629-37.
12. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002.

13. Hueb W, Gersh BJ, Costa LMAD, Oikawa FTC, Melo RMVD, Rezende PC, et al. Accuracy of myocardial biomarkers in the diagnosis of myocardial infarction after revascularization as assessed by cardiac resonance: The Medicine, Angioplasty, Surgery Study V (MASS-V) Trial. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(6):2202-8.
14. Rahimi K, Banning AP, Cheng ASH, Pegg TJ, Karamitsos TD, Channon KM, et al. Prognostic value of coronary revascularization-related myocardial injury: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart.* 2009;95(23):1937-43.
15. White H. Pathobiology of troponin elevations. Do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(24):2406-08.
16. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(2):S715-20.
17. Shann KG, Likosky DS, Murkin JM, Baker RA, Baribeau YR, DeFoe GR, et al. An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(2):283-90.
18. Ricciardi MJ, Davidson CJ, Gubernikoff G, Beohar N, Eckman LJ, Parker MA, et al. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2003;145(3):522-8.
19. Mokhtar AT, Begum J, Buth KJ, Legare J. Cardiac troponin T is an important predictor of mortality after cardiac surgery. *J Crit Care.* 2016;35:41-6.

20. Koskinas KC, Ndrepepa G, Raber L, Karagiannis A, Kufner S, Zanchin T, et al. Prognostic impact of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing elective percutaneous coronary interventions. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11:e6752.
21. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, Arraiz G, Plebani M, Olivari Z, et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J.* 2005;26:1494-8.
22. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, et al. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the society for cardiovascular angiography and interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(17):1563-70.
23. Spitzer E, de Vries T, Cavalcante R, Tuinman M, Rademaker-Havinga T, Alkema M, et al. Detecting periprocedural myocardial infarction in contemporary percutaneous coronary intervention trials. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2017;10(7):658-66.
24. Cavalcante R, Serruys P. Periprocedural myocardial infarction in stent trials: how universal is the third universal definition? *Eurointervention.* 2016;12:813-7.
25. Stone GW. Periprocedural myocardial infarction. The “SCAI” is the limit. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9(21):2229-31.

26. Steuer J, Bjerner T, Duvernoy O, Jidéus L, Johansson L, Ahlström H, et al. Visualisation and quantification of peri-operative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2004;25:1293-9.
27. van Gaal WJ, Arnold JR, Testa L, Karamitsos T, Lim CC, Ponnuthurai FA, et al. Myocardial injury following coronary artery surgery versus angioplasty (MICASA): a randomised trial using biochemical markers and cardiac magnetic resonance imaging. *Eurointervention*. 2011;6:703-10.
28. Lim CC, van Gaal WJ, Testa L, Cuculi F, Arnold JR, Karamitsos T, et al. With the “universal definition” measurement of creatine kinase-myocardial band rather than troponin allows more accurate diagnosis of periprocedural necrosis and infarction after coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):653-61.
29. Selvanayagam JB, Porto I, Channon K, Petersen SE, Francis JM, Neubauer S, et al. Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury. Insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2005;111:1027-32.
30. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(10):1977-85.
31. Bello D, Shah DJ, Farah GM, Di Luzio S, Parker M, Johnson MR, et al. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy. *Circulation*. 2003;108(16):1945-53.

- 
32. Bello D, Fieno DS, Kim RJ, Pereles FS, Passman R, Song G, et al. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1104-8.